ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1982 N° 68

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES POLYBROMOBIPHENYLES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
DIPLOME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement en 1982
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
par

Martine DUFAURE

Née le 1er février 1957 à ROCHEFORT S/MER (Charente-maritime)

JURY

Président	M. BOURBON Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
Assesseurs	Mme BURGAT Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
	M. GODFRAIN Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

UNIV.
LEIDEN
MDL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547622_0019

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1982 N° 68

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES POLYBROMOBIPHENYLES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
DIPLOME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement en 1982
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
par

Martine DUFAURE

Née le 1er février 1957 à ROCHEFORT S/MER (Charente-maritime)

JURY

Président	M. BOURBON Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
Assesseurs	Mme BURGAT Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
	M. GODFRAIN Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur ..... M. LAUTIE

Directeur honoraire ..... M. FLORIO

Professeurs honoraires ..... MM. BRIZARD

SAURAT

PERSONNEL ENSEIGNANT

CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Professeur titulaire ..... M. GODFRAIN
Professeur sans chaire ..... Mme BURGAT-SACAZE

Pharmacie et Toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Professeur titulaire ..... MM. RICO
Professeur sans chaire ..... BRAUN
Maître-Assistant ..... BENARD

Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale
Informatique biologique et médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Professeur titulaire ..... MM. PAVAUX
Maître-Assistant ..... LIGNEREUX
Maître-Assistant ..... SAUTET

Organogénèse - Tératologie
Anatomie Générale - Anatomie appliquée

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE, PHARMACODYNAMIE ET THERAPEUTIQUE

Professeur titulaire ..... MM. RUCKEBUSCH
Professeur sans chaire ..... FARGEAS
Maître-Assistant Agrégé ..... TOUTAIN

Physiologie - Pharmacodynamie -
Thérapeutique

.../

CHAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Professeur titulaire	MM. VAN HAVERBEKE
Professeur sans chaire	CABANIE
Maître Assistant Agrégé	MAGNOL

Histologie - Embryologie
Anatomie Pathologique - Clinique

CHAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

Professeur titulaire	MM. LABIE
Maître de Conférences	EECKHOUTTE
Maître Assistant Agrégé	Mme BENARD

Hygiène, Inspection, Contrôle et
Technologie des denrées alimentaires
d'origine animale - Clinique

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire	MM. DORCHIES
Maître de Conférences	FRANC
Maître Assistant	DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée - Ecologie -
Parasitologie externe - Dermatologie
Parasitologie interne - Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES ET DE LEGISLATION

Professeur titulaire	MM. LESCURE
Maître de Conférences	GUELFI
Maître Assistant	REGNIER

Sémiologie et Pathologie Médicale des
Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie
Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire	MM. TOURNUT
Maître de Conférences	BEZILLE
Maître Assistant	JOUGLAR

Sémiologie et Pathologie Médicale
du Bétail et des animaux de basse-cour
Clinique - Consultation itinérante

.../

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire	MM. CAZIEUX
Maître de Conférences	GENEVOIS
Maître Assistant	AUTEFAGE
Maître Assistant	FAYOLLE

Propédeutique et Sémiologie chirurgicale
Radiologie - Technique chirurgicale -
Anesthésiologie - Pathologie Chirurgicale
Traumatologie - Podologie orthopédique -
Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire	MM. FERNEY
Professeur sans chaire	ROYAL

Pathologie de l'appareil génital et de la mamelle - Sémiologie et propédeutique -
Pathologie de la Reproduction -
Obstétrique et pathologie du nouveau-né
Clinique - Consultation itinérante

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES - LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire	MM. CHANTAL
Maître Assistant	PICAVET

Epidémiologie - Maladies Contagieuses
Zoonoses - Législation sanitaire -
Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire	MM. LAUTIE
Maître Assistant	PELLERIN
Maître Assistant	MILON

Microbiologie - Immunologie -
Pathologie Générale

CHAIRE D'ELEVAGE ET ECONOMIE

Professeur titulaire	MM. QUEINNEC
Professeur sans chaire	DARRE
Maître Assistant	Mme QUEINNEC

Ethnologie - Génétique animale -
Extérieur - Zootechnie et économie générales
Ethologie appliquée, Sciences, Techniques,
Economie de l'Elevage et des Productions animales - Insémination artificielle -
Organisation de l'Elevage

.../

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire	MM. FALIU
Professeur sans chaire	GRIESS
Maître Assistant	ENJALBERT

Botanique appliquée et bromatologie
Agronomie - Alimentation

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. les Professeurs ANGELIER, ARMENGAUD, COMBES, COMBRET, CROS, FERNET et MAZENC.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinio émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 Mai 18 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 Juin 1924.

A Eric

A Nicolas et Julien

A tous ceux qui me sont chers.

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur BOURBON
de l'Université Paul Sabatier de Toulouse

qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider notre
jury de thèse

Hommage respectueux.

A notre jury de thèse

Madame le Professeur BURGAT-SACAZE
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

En remerciement de la bienveillance
qu'elle a témoignée à notre égard.

Qu'elle trouve ici l'expression de
notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur GODFRAIN
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui nous a fait l'honneur de participer
à notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

INTRODUCTION ..... p. 1

Chapitre premier: PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES ..... p. 3

A - STRUCTURE CHIMIQUE ..... p. 3
1. Bromobiphényles purs ..... p. 4
2. Mélanges industriels ..... p. 4
2.1 Firemaster BP-6
2.2 Octa et Décabromobiphényle

B - SYNTHESE et IMPURETES ..... p. 6
1. Synthèse ..... p. 6
2. Impuretés ..... p. 7
2.1 Bromonaphtalènes
2.2 Polybromodibenzofurannes et dibenzo-p-dioxines

C - PROPRIETES CHIMIQUES ..... p. 8
1. Réactions de déshalogénation-Photodégradation ..... p. 8
2. Réactions d'hydroxylation ..... p. 8
3. Action de l'oxygène: PYROLYSE ..... p. 10

D - PROPRIETES PHYSIQUES et METHODES D'ANALYSE ..... p. 11
1. Propriétés physiques ..... p. 11
1.1 Volatilité
1.2 Solubilité
1.3 Caractères spectraux
2. Principales méthodes d'analyses ..... p. 12
2.1 Extraction et isolement des PBB
2.1.1 à partir d'échantillons biologiques
2.2.2 à partir d'échantillons d'origine végétale ou autre
2.2 Détection et identification des PBB
2.2.1 profils chromatographiques
2.2.2 spectrométrie de masse

Chapitre II: MECANISMES DE CONTAMINATION ..... p. 17

A - ORIGINE DE LA POLLUTION ..... p. 17
1. Industrielle ..... p. 17
2. Accidentelle ..... p. 18

B - POLLUTION de l'ENVIRONNEMENT ..... p. 19
1. Pollution de l'atmosphère ..... p. 19
2. Pollution des eaux et des sédiments ..... p. 20

3. Pollution des sols ..... p. 21
3.1 Importance
3.2 Rétention et adsorption
3.3 Persistance

C - CONTAMINATION DE LA CHAINE ALIMENTAIRE ..... p. 23

1. Origine ..... p. 23

2. Métabolisme des PBB ..... p. 25
2.1 Distribution tissulaire
2.1.1 absorption
2.1.2 accumulation dans les graisses

2.2 Voies d'excrétion
2.2.1 Voie fécale
2.2.2 Passage dans le lait et les oeufs

3. Contamination des denrées alimentaires ..... p. 30

4. Contamination humaine ..... p. 31
4.1 Importance
4.2 Concentration des PBB dans le sang et la graisse
4.3 Concentration dans le lait

Chapitre III: ETUDE TOXICOLOGIQUE ..... p. 35

A - TOXICOLOGIE CLINIQUE ..... p. 35

1. Animale ..... p. 35
1.1 Symptômes
1.2 Lésions
1.2.1 macroscopiques
1.2.2 microscopiques

2. Humaine ..... p. 38
2.1 Symptômes généraux
2.2 Etudes spéciales

B - TOXICOLOGIE EXPERIMENTALE ..... p. 42

1. Evaluation de la toxicité des PBB ..... p. 42

1.1 Toxicité aigüe
1.1.1 par la voie orale
1.1.2 par la voie transcutanée
1.1.3 par la voie respiratoire

1.2 Toxicité subaigüe et chronique
1.2.1 Toxicité subaigüe
1.2.2 Toxicité chronique

1.2.3 Doses minimales efficaces

2. Principales altérations somatiques ..... p. 48

2.1 Action sur le foie
2.1.1 lésions organiques
2.1.2 modifications fonctionnelles

2.2 Action sur les reins
2.2.1 lésions organiques
2.2.2 troubles fonctionnels
2.2.3 variations des normes sanguines et urinaires

2.3 Perturbation de l'immunité

2.4 Troubles cutanés

2.5 Perturbations thyroïdiennes

2.6 Neurotoxicité

2.7 Perturbations métaboliques

2.8 Pouvoir carcinogénétique et mutagène

3. Action sur les fonctions de reproduction et embryotoxicité p. 63

3.1 Perturbations endocriniennes

3.2 Action sur la fécondité

3.2.1 chez les oiseaux
- action sur la ponte
- action sur l'éclosabilité

3.2.2 chez les mammifères
- embryotoxicité
- aspect tératogène

CONCLUSION ..... p. 69

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Les Polybromobiphényles (PBB) sont des composés industriels qui furent utilisés, entre les années 1970 et 1974, pour réduire l'inflammabilité de certaines matières plastiques et fibres synthétiques. La commercialisation des PBB représenta, aux Etats-unis, moins de 1% du marché total des substances ignifuges car leur utilisation fut limitée à trois productions principales :

- les plastiques à base d'Acrylonitrile Butadiène Styrène, servant à la fabrication de fournitures industrielles, de bureau et d'appareils électroménagers

- les revêtements de cables électriques et les peintures

- les mousses de Polyuréthane, essentiellement destinées à l'industrie automobile.

Leur incorporation dans les textiles destinés aux vêtements humains et dans les emballages alimentaires fut toujours interdit.
Dans le Michigan, en 1973, du Firemaster BP-6, un mélange commercial de PBB fut accidentellement incorporé, à la place d'un oxyde de magnésium, dans des aliments destinés au bétail. Cet accident provoqua une vaste contamination animale nécessitant la destruction de quelques 29800 bovins, 5920 porcs, 1470 moutons et 1,5 millions de volailles. Des tonnes de denrées alimentaires furent également retirées du commerce. Les conséquences économiques furent très graves mais le plus inquiétant furent les nombreux problèmes de santé, constatés chez les personnes ayant consommé du lait ou de la viande contaminés par les PBB. La production du Firemaster BP-6, par la Michigan Chemical Corporation fut immédiatement interrompue. Les populations fortement contaminées furent mises sous surveillance médicale et l'Etat du Michigan, en relation avec de nombreux organismes de recherche, fit alors entreprendre des études pour définir l'importance et la gravité de cette pollution par les PBB, très inquiétante à cause de leur similitude

avec les Polychlorobiphényles (PCB), considérés depuis longtemps comme des polluants universels.

Dans une première partie, nous essaierons de préciser la nature chimique et physique de ces corps et de donner quelques détails sur les principales méthodes d'analyse permettant de les identifier. Puis, leurs voies d'entrée dans la chaîne alimentaire avec les origines et l'importance de la contamination animale et humaine seront envisagées.

Nous terminerons cet exposé par un recueil bibliographique des principales données de toxicologie clinique et expérimentale des PBB.

*

Chapitre premier

PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES

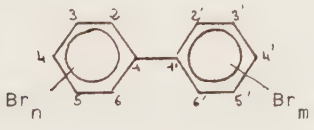
La connaissance de la structure chimique des PBB, de leur mode de synthèse, de leurs propriétés chimiques et physiques permettra de comprendre leurs caractéristiques essentielles, à savoir leur très grande liphophilie et leur stabilité chimique.

A - STRUCTURE CHIMIQUE

Le terme de Polybromobiphényle (PBB) regroupe un ensemble de corps chimiques, formés par un groupement biphényle dont les noyaux aromatiques portent un nombre variable d'atomes de Brome.

Les PBB, sous leur forme commerciale, ne sont pas des produits purs: ce sont des mélanges très complexes de molécules de biphényle à divers degrés d'halogénation et sous plusieurs formes isomériques.
En théorie, leur squelette moléculaire peut donner lieu à 209 arrangements, contenant 1 à 10 atomes de Brome. Mais une quarantaine seulement a pu être synthétisée et isolée.

Leur structure moléculaire est la suivante:

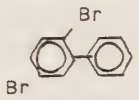
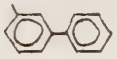
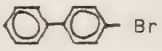
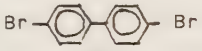
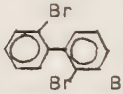
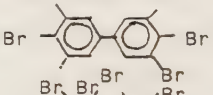
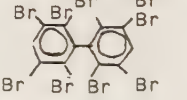


n et m allant de 0 à 5

Bien que l'utilisation industrielle des Bromobiphényles purs fût minime, la connaissance de leurs formules et de leurs constantes physiques permit d'identifier les mélanges industriels.

1. Bromobiphényles purs

SUNDSTROM et al. notèrent le nom, la structure et le mode de synthèse de 42 bromobiphényles isolés. Seuls les composés suivants furent commercialisés.

Nom	Structure
- 2-monobromobiphényl	
- 3-monobromobiphényl	
- 4-monobromobiphényl	
- 4,4'-dibromobiphényl	
- 2,2'-dibromobiphényl	
- 2, 2', 4, 4', 6, 6' hexabromobiphényl	
- 2, 2', 3, 3', 5, 5', 6, 6' octabromobiphényl	

2. Mélanges industriels

Il n'y eut que trois préparations commerciales produites en grande quantité.

Nom chimique	Hexabromobiphényle (HBB)	Octabromobiphényle (OBB)	Décabromobiphényle (DBB)
Nom commercial	Firemaster BP-6 Firemaster FFI*	Bromkal Octabromobiphényle XN 1902	Flammex B-10
Poids moléculaire	627,4	785,2	943,1
Formule	$C_{12}H_4Br_6$	$C_{12}H_2Br_8$	$C_{12}Br_{10}$

*Le Firemaster FFI est du Firemaster BP-6 auquel 20% de silicate de calcium ont été ajoutés.

2.1 Composition du Firemaster BP-6

Sa composition exacte est incertaine car elle varie selon les échantillons et la méthode d'échantillonnage.

D'après les fournisseurs, le Firemaster BP-6 se compose à plus de 95% d'hexabromobiphényles. En fait, c'est un mélange de 18 corps chimiques constitué pour 98% de penta, hexa et hepta-bromobiphényles (JACOBS).

Le tableau suivant regroupe les résultats de différentes analyses obtenues par chromatographie gazeuse (exprimés en pourcentage)

4 Br	5 Br_I . 5 Br_{II}	6 Br_I	6 Br_{II}	6 Br_{III}	7 Br	Référence
2	10,6		62,8		13,8	KAY
	8		73		18	DE KOK
		54	à 68		2 à 16	SUNDSTROM
			>60			O' KEEFE
			75			BABISH
			60-70			JACOBS
			63			KAY
	10		90			NORDSTROM
	2,8 . 1,2	56	1,4	5,2	37,4	HASS

Tous les auteurs reconnurent que le principal composé du Firemaster BP-6 était le 2, 2', 4, 4', 5, 5'-hexabromobiphényl.

Les autres PBB identifiés furent:

- le 2, 2', 3, 4, 4', 5, 5' -heptabromobiphényl
- le 2, 2', 4, 5, 5' et le 2, 3', 4, 4', 5 -pentabromobiphényl
- le 2, 3', 4, 4', 5, 5' et le 3, 3', 4, 4', 5, 5' -hexabromobiphényl
- le 3, 3', 5, 5' -tétrabromobiphényl.

2.2 Composition de l'OBB et du DBB

L'OBB est surtout un mélange de 4 composés: un hepta, des octa, un nona et un décabromobiphényle. Les analyses de 2 échantillons d'OBB indiquèrent 1,0% de 7 Br, 33% de 8 Br, 60% de 9 Br et 6% de 10 Br; 1,8% de 7 Br,

45,5% de 8 Br, 47,4% de 9 Br et 5,7% de 10 Br. En fait, les mélanges dénommés "octabromobiphényle" renferment essentiellement des nonabromobiphényles.

Un échantillon de Bromkal 80 révéla 72% d'Octabromobiphényle, 27% d'Heptabromobiphényle, 1% d'Hexabromobiphényle et des traces de nonabromobiphényle.

Le DBB est un mélange de décabromobiphényle (96,8%), de nonabromobiphényle (2,9%) et d'octabromobiphényle (0,3%).

L'étude de la structure chimique des PBB montre une très grande similitude avec les Polychlorobiphényles (PCB): proximité structurale, poids moléculaire élevé, composition hétérogène avec un dérivé hexasubstitué comme principal élément.

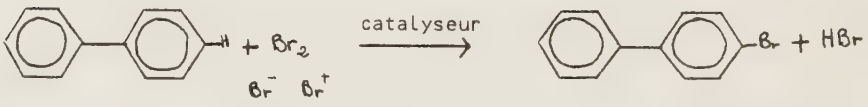
B - SYNTHESE et IMPURETES

1. Synthèse

La synthèse industrielle des PBB suit les mêmes processus que celle des PCB. Elle s'effectue par bromation directe du biphényle en présence d'un catalyseur.

La réaction de base est une substitution électrophile sur le noyau benzénique.

Le schéma de la réaction est le suivant:



Entre 1966 et 1974, quatre méthodes furent employées:

- deux utilisent l'halogénation en présence d'une grande quantité de chlore,
- une autre emploie le chlorure d'aluminium comme catalyseur,

- la dernière se servit de Brome dissous dans divers solvants: acide chlorosulfonique, acide sulfurique plus ou moins concentré, iodures, aluminium et mélanges d'iodures métalliques.

SUNDSTROM et HUTZINGER (1976) notaient de nombreuses autres voies de synthèse, utilisées uniquement en laboratoire.

2. Impuretés

On rechercha surtout la présence de corps chimiques, reconnus très toxiques: les bromonaphtalènes, les polybromodibenzofurannes et les dibenzo-p-dioxines.

2.1 Bromonaphtalènes

Leur présence fut démontrée:
- dans la fraction polaire du Firemaster FFI = 25 ppm d'hexabromonaphtalène, 1 ppm de pentabromonaphtalène et des traces de tétrabromonaphtalènes (O'KEEFE)
- dans la fraction apolaire d'un échantillon de Firemaster BP-6 = 150 ppm d'hexabromonaphtalène et 70 ppm d'hexabromonaphtalène (HASS).

2.2 Polybromodibenzofurannes et dioxines

Par analogie avec les PCB qui contiennent des traces de chlorodibenzofurannes et de dioxines, de semblables contaminants furent recherchés.

O'KEEFE identifia l'octabromodibenzofuranne mais à la limite de la détection de la spectrométrie de masse.

Aucun ion caractéristique de ces deux impuretés ne fut détecté par chromatographie gazeuse et spectrométrie de masse dans la fraction polaire du Firemaster BP-6. Leur concentration totale était donc inférieure à 0,5 ppm. Quelques 20 contaminants furent signalés dans cette fraction polaire mais deux seulement méritèrent d'être identifiés, le méthyl-biphényle et le méthyl-diphényl éther dont des dérivés bromés auraient pu respectivement se confondre avec un bromodibenzofuranne et un bromodibenzodioxine (HASS).

En conclusion, seuls les bromonaphtalènes existent en quantité suffisante pour jouer un rôle important dans la toxicité des PBB.

C - PROPRIETES CHIMIQUES

Bien que les biphényles soient caractérisés par leur stabilité chimique, la liaison C-Br, moyennement polaire, permet quelques réactions dans lesquelles les noyaux aromatiques sont conservés. Par ailleurs ces réactions nécessitent toujours des conditions très particulières et aboutissent à une dégradation partielle des PBB: photodégradation, hydroxylation et pyrolyse.

1. Réactions de déshalogénation: PHOTODEGRADATION

La déshalogénation des PBB fut mise en évidence après irradiation en lumière ultra-violette, d'une longueur d'onde de 30nm, de molécules possédant 2 à 8 atomes de brome, dissoutes dans l'hexane.
La réaction dut toujours rapide et la perte d'un brome en position ortho fut plus facile que pour les autres positions.

Parmi les produits de photolyse du 2, 2', 4, 4', 5, 5' hexabromobiphényl, le principal composé du Firemaster BP-6, les plus substitués furent des penta, tétra et tribromobiphényles (RUZO-1976).

Une autre expérience montra, qu'en solution dans le méthanol, 70% des PBB était converti en penta et tétrabromobiphényles, au bout de 45mn d'irradiation. La recherche de produits de méthoxylation observés lors de la dégradation des PCB fut négative; seules, de faibles quantités de méthoxybiphényles, portant 1 à 5 atomes de brome, furent trouvées dans un étude antérieure (DI CARLO).
L'examen du résidu non volatil montra la présence de quaterphényles (<5%) obtenus par dimérisation de radicaux "benzyl".

La photodégradation rapide des PBB, à des longueurs d'onde voisines de celles de la lumière solaire, permet ainsi une importante voie de dégradation non biologique de ces substances dans le milieu extérieur.

2. Hydroxylation

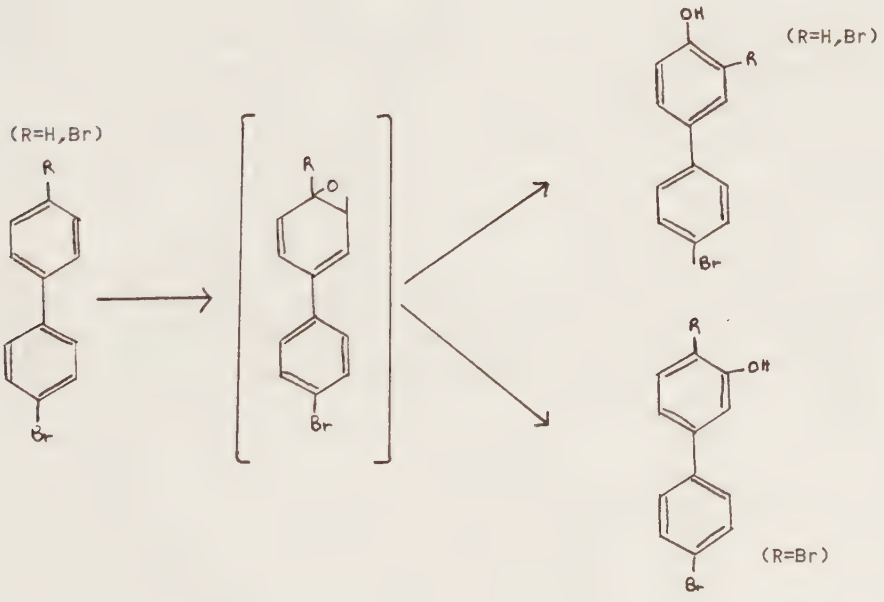
Ces réactions ne furent constatées qu'in vivo, lors d'études du métabolisme des PBB.

L'identification de métabolites urinaires chez des truies contaminées est donnée dans le tableau suivant, par KOLHI et SAFE.

Substrat	Métabolite	Taux
4-bromobiphényl	- 4 Bromo-4-biphénylol	3%
	- Bromobiphénylol	traces
	- 4-Bromo-3-méthoxy-4-biphénylol	0,5%
4-4'-dibromobiphényl	- 4-4'-dibromo-3-biphénylol	5%
	- 3,4'-dibromo-4-biphénylol	1%
	- dibromométhoxybiphénylol	traces
	- 4'-bromo-3-méthoxy-4-biphénylol	1%
Firemaster BP-6	Pentabromobiphénylol	1%

Le métabolite du Firemaster BP-6 peut provenir soit de l'hydroxylation directe d'une isomère pentabromé soit de la déshalogénation suivie d'une hydroxylation du 2, 4, 5, 2', 4', 5'-hexabromobiphényl. Cette seconde voie fut notamment observée lors du métabolisme du 2, 4, 5, 2', 4', 5'-hexachlorobiphényl.

Schéma de la réaction



Par ailleurs, il est important de noter, qu'in vivo, cette réaction passe par la formation d'un corps intermédiaire, un oxyde d'arène, également évoqué lors du métabolisme de nombreux halobenzènes et que cette molécule serait douée d'un pouvoir toxique très élevé.

GARDNER isola également des métabolites monohydroxylés dans des fecès de chiens; cette hydroxylation en position 2 ou 6 serait dûe à la flore intestinale.

Par contre, aucun métabolite monohydroxylé ne fut détecté dans le lait, issu de vaches contaminées (GARDNER-1976).

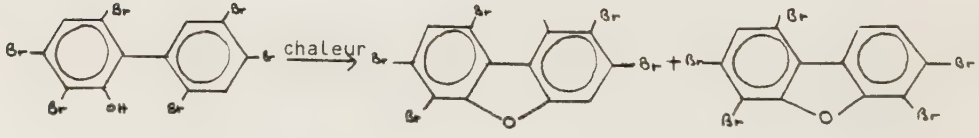
3. Pyrolyse

L'action de l'oxygène, sous de hautes températures (380-400°C), fut démontrée par l'analyse de résidus d'un échantillon de Firemaster FFI, placé dans une colonne à pyrolyse, ouverte: 40 ppm de tétrabromodibenzofurannes et 4 ppm de pentabromodibenzofurannes y furent détectés. En atmosphère d'azote, aucun dibenzofuranne ne fut identifié.

O'KEEFE décrivit le rôle de l'oxygène par analogie avec la formation des pentachlorodibenzofurannes (PCDF). Les PCDF proviendraient du remplacement de 2 atomes de chlore, sur chaque noyau benzénique, par un atome d'oxygène ou d'une attaque oxydative sur une position ortho libre, donnant un hydroxyphényle chloré, qui éliminerait alors une molécule d'HCl pour former un PCDF. Ce dernier mécanisme expliquerait alors la formation du tétrabromodibenzofuranne (TBDF) à partir du 2, 4, 5, 2', 4', 5'-hexabromobiphényl.

De la même façon, la décomposition du 6-hydroxyhexabromobiphényl en 2 pentabromodibenzofurannes fut observée par GARDNER, après analyse de ce métabolite au spectromètre de masse, à 230-260°C.

Il suggéra ce schéma de la réaction



Les conséquences toxicologiques de ces études sont très importantes. En effet, l'incinération des produits synthétiques, traités par les PBB, peut libérer des bromodibenzofurannes, analogues aux chlorodibenzofurannes très toxiques. La destruction de ces objets usagers devra donc toujours se faire avec précaution.

D - PROPRIETES PHYSIQUES ET METHODES D'ANALYSE

1. Propriétés physiques

Le Firemaster BP-6 est un solide blanc, qui fond à 72°C et se décompose vers 300°C. L'OBB est solide, il fond à 200-250°C et se décompose à 438°C. Le DBB est également solide et son point de fusion se situe à 380-386°C.

.Volatilité: les PBB sont très peu volatiles

A 25°C, la pression de vapeur saturante du Firemaster BP-6 est de $5,2\ 10^{-8}$ mmHg.
A 28°C, celle de l'OBB est de $7x10^{-11}$ mmHg.

.Solubilité: les PBB sont des substances très liposolubles

La solubilité du BP-6 dans les solvants apolaires (toluène, benzène) est très forte et supérieure à celle de l'OBB.
Leur dissolution dans l'eau se fait très lentement. Elle fut estimée à 11 ppb et à 610 ppb pour le Firemaster BP-6 et à 20-30 ppb pour l'OBB.

.Photoréactivité: la lumière ultraviolette les décompose rapidement.

.Caractères spectraux:

Le spectre UV des PBB montre deux zones importantes d'absorption se situant entre 200 et 300 nm, proche de la lumière visible.
La bande K fut attribuée au système conjugué biphényle avec la contribution des deux anneaux benzéniques.

L'introduction d'un atome de Brome en position méta ou para déplaça la bande K vers les longueurs d'onde maximales. L'orthosubstitution gène la libre rotation de la molécule et lui fait perdre sa coplanarité. Le coefficient d'extinction de cette bande diminua rapidement et cette bande se dirigea vers des longueurs d'onde plus basses. Les substitutions en 2, 2', 6 et 6' provoquèrent sa disparition et l'apparition d'une série de d'absorption se situant entre 270 et 300 nm.

Pour le Firemaster BP-6, cette zone oscilla entre 217 et 219 nm. Les PCB et les PBB ont un spectre similaire pour les corps les moins halogénés mais à mesure que le nombre de brome augmente, la zone d'absorption des PBB se situa à des longueurs d'onde plus élevées de 5 à 13 nm.

Ces caractères spectraux permirent d'identifier les PBB.

2. Principales méthodes d'analyses

2.1 Extraction et isolement des PBB

2.1.1. à partir d'échantillons biologiques

.Plasma - Fecès - Lait et Bile: (WILLET et al. 1978)

Après pesage, l'échantillon est dilué dans l'éthanol (sauf pour les fecès). L'extraction des PBB se fait à l'aide d'un mélange d'éther de pétrole et de diéthyl éther (PE.DE). Après centrifugation, l'extrait recueilli est évaporé sous vide et subit deux fois encore l'élution avec le mélange de PE.DE. L'extrait final est alors dilué dans le benzène et éther de pétrole puis est placé dans une colonne à chromatographie renfermant du Florisil (un silicate de magnésium activé), un gel de silice et du sulfate anhydre de sodium. Les proportions de ces différents supports varient avec la nature de l'échantillon.

L'extraction des PBB à partir du lait peut débuter par la dilution de l'échantillon dans un mélange d'eau, d'oxalate de potassium et d'éthanol.

.Fecès - Tissus animaux (GARDNER - 1979)

Les échantillons sont broyés dans du sulfate de sodium anhydre, puis mélangés dans 200 ml d'éther éthylique. Après filtration, une seconde extraction à base d'éthyl éther est entreprise. Les filtrats recueillis sont épurés par chromatographie en couche mince.

2.1.2. à partir d'échantillon d'origine végétale ou autre

.Echantillon de plante ou de sol (JACOBS-1976)

Trois extractions successives sont faites à l'aide du benzène-2-propanol. Les extraits recueillis sont ensuite lavés pour faire disparaître les solvants (eau et sulfate de sodium anhydre) puis passés au travers d'une colonne de Florisil.

.Echantillon d'aliment sec pour animaux (FEHRINGER-1976)

L'échantillon est placé sur une colonne chromatographique contenant de la Celite. L'élution se fait à l'aide de chlorure de méthyle. L'extrait concentré est ensuite lavé avec de l'éther de pétrole au travers d'une colonne de Florisil.

2.2 Détection et identification des PBB

La méthode la plus utilisée fut la chromatographie gazeuse équipée d'un détecteur à capture d'électrons et quelque fois d'un détecteur à ionisation de flamme.

Les détecteurs à capture d'électrons furent beaucoup employés à cause de leur grande sensibilité aux composés halogénés mais les risques élevés de contamination secondaire et la nécessité d'utiliser des températures très hautes rendirent difficile leur emploi "routinier". Pour cette raison les analyses se firent de plus en plus à l'aide d'un spectromètre de masse (DE KOK-1977).

Limites de détection

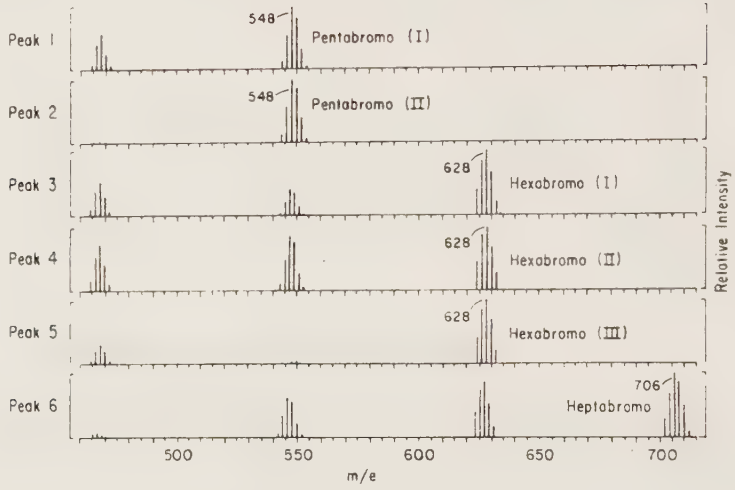
Echantillon	Détection	Limite de détection
Lait	GC/ECD	1,4 µg/kg
origine végétale	GC/ECD x GG/MS	10 µg/kg
bile, fecès, tissus animaux	GC/ECD	1,4 µg/kg
plasma	GC/ECD	1 µg/kg
sols	GC/ECD x GC/MS	0,1 µg/kg

GC/ECD = chromatographie gazeuse/capture d'électron

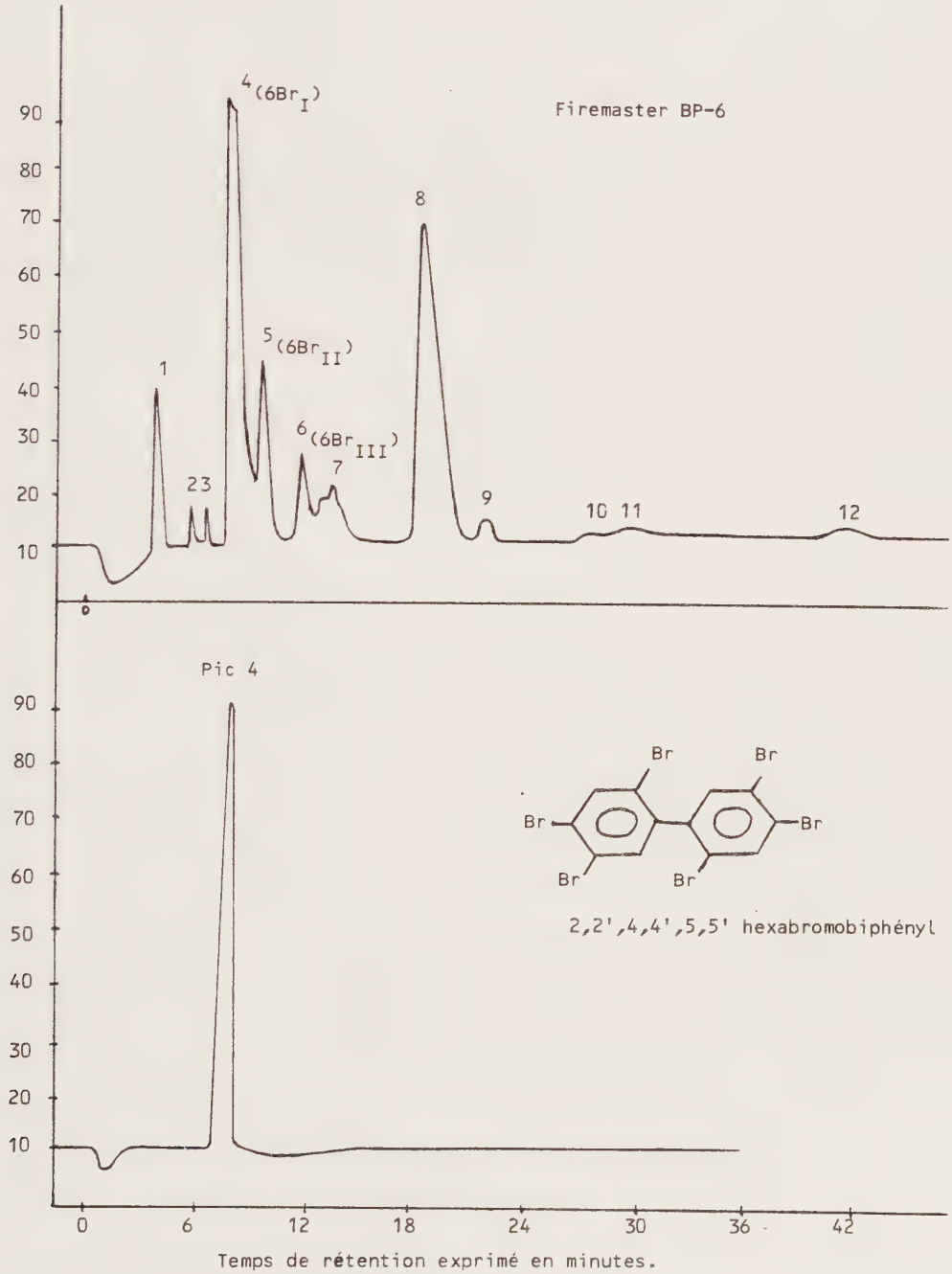
GC/MS = chromatographie gazeuse/spectromètre de masse

Spectre de masse des 6 principaux composés du Firemaster BP-6 (JACOBS-1976)

JACOBS, CHOU, TIEDJE



Profils chromatographiques du Firemaster BP-6 et de son principal composé



2,2',4,4',5,5' hexabromobiphényl

Leurs propriétés essentielles, analogues à celles des PCB sont une forte lipophilie à l'origine de leur accumulation dans les graisses animales et une grande inertie chimique qui permettra peu de biotransformation en substances plus facilement excrétables, excepté l'hydroxylation, et, qui expliquera leur importante remanence dans le milieu extérieur.

Seule, l'action de la lumière solaire provoque une dégradation partielle des PBB.

*

Chapitre II

MECANISMES DE CONTAMINATION

Après avoir évoqué les origines de la pollution par les PBB, nous envisageons successivement leur passage dans l'environnement, dans la chaîne alimentaire, en précisant leur aspect cinétique dans les tissus animaux et enfin l'importance de la contamination humaine.

A - ORIGINE DE LA POLLUTION

Initialement, la contamination fut surtout d'origine industrielle, intervenant lors des processus de synthèse et d'incorporation des PBB dans les matières plastiques. Mais, elle devint spectaculaire à la suite d'un accident dans le Michigan, aux Etats-Unis, accident qui provoqua l'arrêt définitif de la production des PBB.

1. Industrielle

La production commerciale des PBB fut surtout importante aux USA et se fit entre les années 1970 et 1974. Par ailleurs, aucun renseignement précis ne fut trouvé sur les quantités de PBB produites par les autres pays.

- Le Firemaster BP-6 constitua l'essentiel de la production, assurée presque exclusivement par la Michigan Chemical Corporation, dans le Michigan. Le tableau suivant montre l'importance de la production annuelle des PBB et surtout leur rapide progression entre 1971 et 1974.

	Firemaster BP-6	Firemaster FFI quantité exprimée en tonnes
1971	84	6,8
1972	1 008	59,5
1973	1 765	0
1974	2 216	0
TOTAL	5 073	66,3

Les stocks de Firemaster BP-6 furent épuisés en avril 1975.

- Deux autres compagnies américaines, la Hexcel Corporation à Sayreville, et la White Chemical Co à Bayonne, dans le New-Jersey, produisirent l'Octabromobiphényle et le Décabromobiphényle, entre les années 1970 et 1977. La production totale de ces deux composés fut estimée à 670 tonnes.

A eux seuls, les Etats-Unis répandirent sur le marché industriel 6 000 tonnes environ de PBB. 130 compagnies au moins les employèrent dans la fabrication de matières synthétiques et 360 tonnes de PBB furent exportées à l'étranger, en 1976.

Les autres pays producteurs de PBB furent la République Démocratique Allemande et la Grande-Bretagne. De grandes quantités de Bromkal furent commercialisées par la Chemishe Fabrik KAK en RDA, au moins jusqu'en 1978. Aucune production ne fut signalée au Japon.

2. Accidentelle

En juin 1973, la Michigan Chemical Corporation utilisa par erreur du Firemaster FFI, à la place du Nutrimaster, un oxyde de magnésium, destiné à complémenter des aliments pour vaches laitières. La substitution porta sur 10 à 20 sacs de 80 livres chacun ; cette erreur serait dûe à la ressemblance du nom commercial, du conditionnement et de l'aspect physique de ces deux substances. Par la suite, 87 secteurs du Farm Bureau Services les incorporèrent dans leurs aliments pour bétail et la vente aux particuliers se fit directement ou par l'intermédiaire de quelques 270 revendeurs. Ces aliments complémentaires, renfermant entre 4 000 et 13 500 ppm de PBB furent distribués à un nombre limité de troupeaux mais cette distribution se poursuivit jusqu'en mai 1974, date à laquelle le toxique fut identifié.

Mais une vaste contamination à des doses plus faibles toucha une grande population d'animaux, dans le Michigan : des bovins, des moutons, et des volailles furent contaminés par des aliments secondairement pollués par les PBB.

Les origines de cette contamination secondaire furent multiples :

* utilisation d'équipements souillés, pour la préparation d'aliments ou de médicaments vétérinaires. La persistance des PBB, dans les installations et particulièrement dans le ciment des sols est très grande. Dans les zones les plus polluées des moulins, aucun traitement de décontamination ne fut efficace :

- en 1974, 68 % des 1 770 échantillons d'aliments collectés dans le Michigan, contenaient des résidus : 60 % à l'état de traces (0,99 ppm) et 8 % supérieurs à 1 ppm.

- en 1975, sur 1 208 échantillons, 6 % étaient contaminés et 0, 16 % à plus de 1 ppm.

- en 1976, seuls 0, 3 % des 663 échantillons renfermait des résidus (inférieurs à 0, 1 ppm).

Par ailleurs, des aliments faiblement contaminés furent retrouvés dans l'Indiana et l'Illinois, en 1974 et 1975.

* Recyclage de produits contaminés, par l'utilisation de farine de viande issue d'animaux intoxiqués ou par la distribution de poudre de lait pollué.

* Echanges d'aliments contaminés entre fermes et ateliers de fabrication d'aliments.

Lorsque l'accident fut découvert, on retira du commerce 865 tonnes d'aliments pour le bétail et les pouvoirs publics firent alors engager de nombreuses études pour évaluer le risque toxicologique des PBB.

B - POLLUTION DE L'ENVIRONNEMENT

Très peu volatils et très hydrophobes, les PBB furent surtout libérés dans le milieu aérien et aquatique à partir de leurs sites de production. Le passage des PBB dans les sols fut plus important ; il se fit par l'enfouissage des animaux et de leurs produits contaminés, par les déchets de la production industrielle des PBB et par le rejet de tous les objets usagers traités par les PBB.

Les pertes de PBB sur les lieux de leur fabrication atteignirent 51 000 livres par 10 millions de leurs produits.

1. Pollution de l'atmosphère

En 1977, les pertes de PBB, sous forme de particules aériennes, furent estimées, sur les sites de production, à 1 125 Lb/10^6 Lb produites. Ces émissions de PBB se firent

- soit à partir des systèmes de récupération de l'acide bromique. En mai 1974, elles furent de 0,07 Lb/10^6 Lb.

- soit lors de la centrifugation des mélanges réactifs. Dans le New Jersey, les pertes ne dépassèrent pas 0, 05 % de la production.

- soit de leur conditionnement en poudre fine et de leur mise en sac. En mai et octobre 1974, les taux atmosphériques de Firemaster BP-6 furent de 0, 016 à 0, 032 mg/L d'air au moment des opérations et de 0, 003 mg/L par la suite. Dans les échantillons d'air collectés aux alentours des usines, les taux de PBB détectés furent très faibles : entre 0 et $6\text{-}10^{-11}$mg/L d'air pour la Michigan Chem. Corp.

2. Pollution des eaux et des sédiments

Les rejets industriels de PBB dans les cours d'eau furent estimés en 1977, à 0, 0046 Lb pour un million de livres produites.

Une étude de la contamination de la Pine River, dans le Gratiot et le Midland, en aval de la Michigan Chem. Corp. fut menée entre 1974 et 1977 ; elle rechercha les concentrations de PBB dans les canaux d'évacuation, dans l'eau de la rivière et ses sédiments.

- Canaux d'évacuation

En 1972, un dosage révéla 98 à 503 mg de PBB par litre d'eau rejetée. Cette canalisation provenait directement du système de refroidissement, intervenant lors de l'opération de flacking. Malgrè les mesures prises par la Compagnie, les PBB continuèrent à être déversés dans la rivière et pas seulement à partir des circuits en relation directe avec la synthèse des PBB.

En effet, sur 8 bouches testées, 6 rejetaient des déchets : la plus forte concentration fut de 10, 6 mg/ L. Le rejet quotidien fut évalué à 167 g/jour. Même après l'arrêt de la production, cette voie de contamination persista, entretenue par l'accumulation des toxiques dans les tuyauteries et par les eaux d'infiltration des sols souillés.

- Eaux de la Pine River

* jusqu'à 12 miles en aval = 0, 01 - 0, 07 mg/L
* entre 25 et 29 miles, moins de 0, 01 mg/L

- Sédiments

Les études réalisées entre juin 1974 et avril 1975 montrèrent des taux très élevés de PBB.

* à un quart de mile en amont = 350 mg/L
* à la sortie de l'usine = 6 200 mg/L
* 29 miles en aval = 100 mg/L

De plus, les PBB sont très persistants dans les sédiments : en effet, les concentrations trouvées en 1976/77 furent identiques à celles de 1974.

. Des contrôles effectués dans les eaux d'égoûts de la Hexcel Corp. révèlèrent jusqu'à 92ppb de Décabromobiphényle et des traces d'hexa , d'octa et de nonabromobiphényles. Les taux de PBB atteignirent 135ppb dans les eaux d'un marécage voisin et 25 à 62 ppb dans les roseaux le bordant.

. Pour la White Chemical Co, on trouva entre 17 et 131ppb dans les eaux d'un canal de récupération et entre 20 et 290 ppm dans les sédiments.

Les PBB sont donc rapidement déposés dans les sédiments des cours d'eau pouvant ainsi les retenir longtemps

3. Pollution des sols

3. 1 Importance

La contamination des sols fut d'abord étudiée aux abords des sites de production des P.B.B. :

- Près de l'Hexcel Corp, le sol contenait 40 ppb à 3,1 ppm de PBB dont la majorité était du DBB.
- Près de la White chemical Co, les taux trouvés varièrent entre 750 et 2 800 ppb.
- Pour la Michigan Chem. Corp, des échantillons de sol, prélevés sur les aires de mise en sac et de chargement des PBB, renfermaient entre 2 500 et 3 500 ppm de ce toxique.

Par ailleurs, 50 000 Lb de PBB / million de livres produites furent rejetées dans le milieu extérieur, sous forme de déchets solides. La Michigan Chem. Corp rejeta ainsi 5 % de sa production de Firemaster BP-6 dont à peu près la moitié, soit 269 000 Lb, sur la décharge de Gratiot Country à Saint-Louis. En 1977, on y dosa les eaux souterraines qui renfermaient très peu de PBB (0,1 à 0, 2 ppb) mais dans les fossés de drainage et les bassins de réception, les taux furent beaucoup plus élevés, 0, 35 à 1, 2 ppm.

La décharge et l'enfouissement des objets usagés, traités par ces substances ignifuges ont pu également contaminés les sols : leur temps moyen d'utilisation fut estimé à 5-10 ans mais comme les PBB sont difficilement libérés des matières plastiques, leur risque de contamination des sols est ainsi limité.

Par contre, des doses importantes de PBB furent introduites dans les sols, à la suite de l'enfouissement des cadavres, des denrées alimentaires

et des litières contaminées, dans le Michigan. A la suite de cet accident, des travaux furent menés pour définir la capacité des sols à retenir, absorber et transformer les PBB.

3. 2 Rétention et absorption

. Filonow étudia l'absorption et la rétention du 2, 2, 4, 4', 5, 5' hexabromobiphényl par 4 sols différents. Peu d'HBB fut absorbée et cette propriété dépendit de la nature du sol : elle augmenta avec le nombre de carbones organiques du sol, selon la loi d'absorption de FREUNDLICH. Les sols silicieux retinrent moins de 2 à 4 % des PBB et les sols limoneux, 10 à 14 %. Les expériences de filtration montrèrent que les PBB étaient très peu entraînés par les eaux de lessivage. En effet, sur un sol amendé avec 100 ppm d'HBB, le filtrat recueilli, correspondant à 20 fois les chutes de pluies annuelles du Michigan, contenait moins de 0, 6 % de la dose initiale.

3. 3 Persistance dans le sol

Jacobs (1976) remarqua qu'après 6 mois d'incubation dans deux sols différents, les PBB persistaient toujours et qu'un seul isomère, un pentabromobiphényle, avait légèrement diminué. La disparition spécifique de cet isomère serait dûe à une dégradation microbienne, déjà signalée pour certains dérivés organochlorés.

Cet auteur dosa également les PBB dans un sol fumé, 9 mois auparavant, par des vaches dont le lait contenait entre 0, 2 et 0, 3 ppm de résidus. Sur 3 prélèvements de sol de nature différente, il nota 4.1, 5.7 et 4.4 ppb du principal isomère du Firemaster FFI. Les autres composés furent aussi détectés. Bien qu'ils fussent très rémanents dans le sol, leur faible concentration, inférieure à 0, 1 ppm, les rendait inoffensifs. De plus, l'épandage en surface des fumiers permit la dégradation partielle du polluant.

D'autre part, l'assimilation des PBB par les végétaux s'avéra presque nulle : aucun résidu ne fut détecté dans du fourrage de dactyle et dans des tiges de carottes, cultivés sur un sable limoneux, amendés par plusieurs solutions de PBB. A 10 et 100 ppm, seules des traces de polluant, trop faibles pour être dosées, furent décelées dans des racines de carotte.

Les risques toxicologiques encourus, à court terme, par les

habitants du Michigan semblèrent donc minimes puisque les PBB étaient très résistants à la filtration, peu volatils et très peu absorbés par les végétaux. Seul leur rémanence pouvait être, à long terme, dangereuse car l'érosion des sols et des lisiers très contaminés entraînerait leur passage dans les cours d'eau.

C - CONTAMINATION DE LA CHAINE ALIMENTAIRE

Après avoir rappelé comment les PBB se sont, principalement, introduits dans la chaîne alimentaire, leur métabolisme sera évoqué afin de comprendre l'importance de la contamination des denrées d'origine animale puis de la contamination humaine.

1. Origine

La plus importante voie d'entrée des PBB dans la chaîne alimentaire se fit par la consommation d'aliments pour animaux, contaminés accidentellement entre juillet 1973 et mai 1974.

- Après la découverte de l'accident, 500 exploitations agricoles furent mises en quarantaine. La Food and Drug Administration (FDA) établit alors les limites tolérables des PBB dans les aliments : 1 ppm pour la viande et les produits laitiers, 0, 3 ppm pour les aliments destinés aux animaux et 0, 1 ppm pour les oeufs. 6 mois plus tard, les limites furent abaissées à 0, 3 ppm pour la viande et les produits laitiers, et à 0, 05 ppm pour les aliments du bétail et les oeufs.

En octobre 1974, le Michigan Department of Agriculture (MDA) entreprit de doser les PBB dans divers tissus de volaille et de bovins prélevés sur 22 exploitations : les concentrations tissulaires atteignirent 4 600 à 2 700 mg/kg. L'abattage de tous les animaux très contaminés fut ordonné, soit :

- 29 800 bovins
- 5 920 porcs
- 1 470 moutons
- 1 500 000 volailles.

Leur produits furent également détruits, soit :

- 17 790 livres de fromages
- 2 630 livres de beurre
- 34 000 livres de lait en poudre
- 5 000 000 oeufs.

En février 1975, la MDA recensa au moins 286 troupeaux de bovins faiblement contaminés, dont la teneur en PBB, dans la matière grasse du lait, ne dépassait pas 0, 3 ppm.

Cet accident de contamination causa de graves préjudices financiers à l'économie du Michigan. Moins spectaculaire, la contamination des animaux sauvages inquiéta pourtant les autorités publiques.

- Des études furent alors entreprises pour apprécier l'accumulation des PBB par les poissons.

HESSE, en 1978, rechercha les teneurs en PBB dans les tissus de poissons, vivant dans la Pine River, au voisinage de la Michigan chemical corporation. De nombreux dosages se révélèrent positifs et un taux extrême de 1, 33 mg/kg fut trouvé chez une carpe. Aucun résidu ne fut décelé dans un des confluents de cette rivière, la TITTABAWESSE RIVER. La contamination de la faune aquatique sembla donc limitée à la Pine River et en aval de l'usine, mais les taux de PBB dépassèrent de beaucoup les limites accordées par la FDA, pour la viande de boeuf (0, 3 ppm) : la carpe la plus contaminée renfermait à peu près 30 ppm de PBB. Le plus préoccupant fut que les concentrations trouvées ne varièrent pas du tout entre 1974 et 1976.

HESSE étudia alors l'accumulation de ce polluant, par des poissons tenus en captivité, à plusieurs endroits de la Pine river.

	Concentration des PBB dans les poissons/Poids net	
Concentration des PBB dans l'eau	7 jours	15 jours
3,9 mg/L	800 mg/kg	1 000 mg/kg
<0,1 mg/L	200 mg/kg	1 000 mg/kg

On remarque ainsi qu'une contamination très faible de l'eau est suffisante pour provoquer une accumulation rapide et importante des PBB dans la chair des poissons. En deux semaines, le facteur de concentration fut supérieur à 10 000, facteur identique à celui des PCB.

Par ailleurs, ZITKO compara l'accumulation du Firemaster BP-6 et de l'OBB avec celle de l'AROCHLOR 1 254, à partir d'eau ou d'aliments contaminés, distribués à de jeunes saumons. Les poissons accumulèrent plus facilement les PCB que les PBB, à partir de l'eau : seuls, le pentabromobiphényle et le 2, 2', 4, 4', 5, 5' hexabromobiphényle furent retrouvés. Par contre, le BP-6 et l'OBB se trouvant dans la nourriture furent mieux assimilés que les PCB. Pour les animaux recevant de l'OBB, de nombreux biphényles partiellement déshalogénés furent découverts alors que les octa, hepta et pentabromobiphényles ne furent pas identifiés. Cette déshalogénation des PBB les plus substitués, pratiquée par les poissons, peut avoir des conséquences toxicologiques inconnues pour les PCB.

Des PBB furent également décelés chez des oiseaux piscivores ; entre 1976 et 1977, la majorité des canards vivant au voisinage de la Pine River contenait des teneurs mesurables de PBB. Ils furent aussi identifiés dans la graisse d'animaux sauvages (cerfs, lapins, coyottes, corbeaux) et dans des oeufs de goelands. Ces résidus furent trouvés, à l'état de traces, chez de très nombreuses espèces d'animaux et dans divers états (Indiana, Iowa, Wisconsin, Alabama, New-york et Texas).

Lors d'une recherche de pesticides chez des aigles à tête blanche (32) trouvés morts ou moribonds dans 29 états des Etats-Unis, KAISER n'identifia aucune trace de PBB.

2. Métabolisme des PBB

Après avoir noté la façon dont les PBB pénètrent et se répartissent préférentiellement dans les tissus d'animaux, nous indiquerons comment les organismes peuvent alors être éliminés, essentiellement par l'intermédiaire de leur production riche en matière grasse. L'estimation de leur temps de demi-vie expliquera l'importance d'une telle contamination.

2.1 Distribution tissulaire des PBB

2.1.1 Absorption

L'absorption digestive est très importante : elle fut démontrée chez de nombreuses espèces : hommes, ovins, porcs, chiens, rats, cobayes, souris, volailles et poissons. MATTHEW montra que, par le gavage, une dose de 30 mg/kg de 2, 2', 4, 4', 5, 5' hexabromobiphényl radiomarqué, administrée 4 jours de suite chez le rat, se retrouvait absorbée à 90 %.

Chez des vaches, les concentrations sériques de PBB atteignirent 24 et 47 mg/L 24 heures après l'ingestion de 3 grammmes de Firemaster BP-6.

L'étude toxicologique montrera que les voies transcutanées et respiratoires permettent également l'absorption des PBB.

La forte absorption des PBB par voie digestive pose, en dehors des contaminations alimentaires accidentelles, le problème de l'accumulation de ces polluants dans la chaîne alimentaire.

2.1.2 Répartition tissulaire : accumulation dans les graisses

. Elle fut particulièrement étudiée par MATTHEWS, qui utilisa des dérivés radioactifs chez le rat.

Pendant 6 semaines, il mesura le taux de radioactivité présenté dans le tissu adipeux, la peau, les muscles et le foie, après une injection intraveineuse de ^{14}C - 2, 2', 4, 4', 5, 5' hexabromobiphényl.

Un jour plus tard, le muscle retenait 40 % du marqueur, le foie plus de 10 % et le tissu adipeux 25 %. Mais 7 jours plus tard, le muscle et le foie n'en possédaient plus que 5 et 2 % alors que la radioactivité se concentrait dans les graisses (60 %). Durant les 5 semaines suivantes, cette tendance s'accentua. Quant à la peau, son taux fut toujours de 15 à 20 %. Après une administration oralede PBB, les résultats obtenus furent identiques et les PBB se répartirent uniformément dans toutes les graisses de l'organisme.

. Selon Fries et ses collaborateurs (1975), la répartition

des PBB dans les graisses pouvait varier selon les organes. Leurs études portèrent sur un troupeau de vaches, ayant reçue, pendant 14 jours, 200 à 400 grammes de PBB, 9 à 20 mois auparavant, et sur leurs veaux tués entre l'âge de 2 et 4 mois. Les résidus trouvés dans les graisses allèrent de 9 à 41 000 ppm. Les concentrations de PBB furent les mêmes pour les graisses périrénales, mentales, sous-cutanées, musculaires, myocardiques et rénales ; mais, la graisse du poumon et surtout celle du cerveau furent beaucoup moins riches en PBB. Par contre, la graisse hépatique les concentra beaucoup plus que toutes les autres graisses.

En 1978, Fries étudia le passage transplancentaire des PBB, en les dosant sur 15 veaux Holstein issus de mères contaminées dans les deux premiers mois de la gestation. Des taux élevés de résidus furent trouvés chez tous les sujets, avorton, mort-nés ou survivants : ils varièrent dans les graisses entre 50 et 4 00 ppm. Des prélèvements simultanés de graisse foetale et maternelle et des prises de sang sur les veaux nouveaux-nés et leur mère montrèrent l'existence d'une relation linéaire entre ces paramètres.

De plus, les PBB sont capables de diffuser dans tous les tissus : WILLETT et IRVING les dosèrent dans la bile, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse, la mamelle, le rumen, les intestins, la rate, la thyroïde, les testicules, les ovaires, la langue et le thymus.

Initialement concentrés par le foie et le muscle, les PBB sont par la suite accumulés au niveau des graisses, plus particulièrement dans la graisse hépatique et cette importante accumulation des PBB par le tissu adipeux se retrouve également chez la descendance contaminée in utero.

2.2 Voies d'excrétion

2.2.2 Voie fécale

Cette voie d'élimination n'est importante que durant la période d'absorption du toxique.

. Willett et Irving étudièrent l'élimination des PBB sur deux vaches Holstein, ayant reçu une dose intraruminale de 5, 95 et 4, 59 mg/kg

de Firemaster BP-6. Une seule des deux vaches était en lactation.

Chez la vache en lactation, les PBB apparurent dans le plasma, le lait et les fèces respectivement 6, 13 et 19 heures après l'administration, avec des pics de concentration à 47 heures (0, 138 ppm), à 59 heures (1, 921 ppm) et à 39 heures (114, 554 ppm). Ces concentrations baissèrent en 168 heures, à 0, 029, 0, 281 et 2, 787 ppm. Chez la vache tarie, les PBB furent décelables 2 et 13 heures plus tard dans le sang et les fèces. 50 % des PBB se retrouvèrent donc dans les fèces, 168 heures après leur ingestion.

Les constatations suivantes prouvent également que les concentrations fécales de PBB dépendent étroitement des apports externes : 5 jours après sa naissance, un veau retiré aussitôt de sa mère, eut des concentrations de PBB qui chutèrent, alors que chez un veau allaité par sa mère contaminée, la quantité de résidus excrétés varia avec le taux de pollution du lait. Aucune forme libre de PBB ne fut retrouvée dans les urines, mais 23 % de la dose initiale était éliminée, par le lait, au bout de 168 jours.

Par ailleurs, les expériences menées par MATTHEWS, sur des rats, montrèrent que seul 6, 6 % d'un marqueur radioactif était éliminé par les fèces, en 6 semaines et que moins de 0, 1 % l'était par les urines. Les principales voies d'élimination des PBB se feront par le lait et les oeufs, comme pour toutes les substances fortement lipophiles.

2.2.2 Passage dans le lait et les oeufs

- Dans le lait

La contamination du lait est importante et durable.

. GUTENMANN l'étudia chez une vache Holstein, ayant reçu une dose quotidienne de 50 ppm de PBB, 15 jours de suite. Durant le mois suivant le début de la distribution, 2, 22 % de la dose totale, soit 376, 7 mg de PBB, fut éliminé par le lait. Après l'arrêt de la distribution, la courbe d'élimination des PBB fut semi-logarithmique et leur temps de demi-vie estimée à 10, 47 jours. Au bout de 105 jours, la quantité totale de résidus trouvés dans le lait diminua de moins de 0, 01 mg par jour.

. Selon FRIES, l'excrétion des PBB était biphasique et

leur temps de demi-vie, lors de la seconde phase de non-distribution, était de 58 jours. Il remarqua que la concentration des PBB dans la matière grasse du lait était, à peu près, 4 fois celle reçue dans l'alimentation.

. DETERING, établit des relations entre la contamination du sang, du lait et des graisses corporelles, permettant ainsi d'apprécier la contamination de l'animal. Les teneurs trouvées dans le lait et le tissu adipeux étaient 300 et 600 fois supérieures à celle du sang.

. Chez des porcelets, WERNER remarqua que le lait contaminé amenait par rapport à leur poids des doses de PBB semblables à celles reçues par les mères intoxiquées.

- Dans les oeufs

De la même façon, le dépôt des PBB dans le jaune d'oeuf persiste longtemps après l'arrêt de la contamination des pondeuses.

58 % de la dose reçue dans l'alimentation se retrouve dans les oeufs.

. POLIN et RINGER dosèrent la quantité d'HBB dans des oeufs de poules contaminées avec des doses croissantes de Firemaster FFI (0, 2 à 625 ppm). Les taux de résidus augmentèrent avec la dose reçue et, au bout de 4 semaines, ils furent égaux à 1, 5 fois le taux de la ration alimentaire. Entre 0, 2 et 1 ppm de PBB dans l'aliment, le temps de demi-vie du résidu dans l'oeuf fut estimé à 10 jours et à 21 jours, entre 5 et 125 ppm.

. La courbe d'élimination des PBB fut étudiée par CECIL et BITMAN, à partir de la ponte de poules ayant reçu du Firemaster BP-6 dans leur alimentation, pendant 8 semaines. Les deux semaines suivant l'arrêt de la distribution des PBB, les taux de résidus dans les oeufs, chutèrent puis la pente de la courbe d'élimination devint très faible. Cette courbe fut biphasique et le temps de demi-vie estimée à 16 semaines. De plus, la réduction du taux d'excrétion à moins de 5 % du taux de la contamination de la ration apparut impossible.

. Il fut noté que même lors de très faibles contaminations de la ration, 0, 05 ppm et moins, les oeufs et la graisse de volaille concentraient

les PBB.

La longueur de leur temps de demi-vie biologique et leur ingestion répétée, même à des doses infimes, expliquent que les PBB vont se "bioconcentrer" dans le tissu adipeux des animaux qui ne peuvent les éliminer lentement que par leurs productions riches en lipides : lait et oeufs.

De plus, aucune modification du régime alimentaire ni aucune administration de médicament ne réussit à faire augmenter l'élimination des PBB de l'organisme (COOK - 1978) - (Mc CONNEL - 1980). Par ailleurs, les biotransformations sont réduites aux hydroxylations, envisagées dans le premier chapitre.

3. Contamination des denrées alimentaires

Dans l'accident du Michigan, toutes les denrées d'origine animale furent contaminées : viandes, lait, produits laitiers, oeufs.

Les pouvoirs publics ordonnèrent le dosage de très nombreux échantillons, prélevés essentiellement dans l'état du Michigan : en avril 1977, 29 170 prélèvements avaient été analysés.

Dans les exploitations mises en quarantaine, les taux de PBB dans le lait atteignirent 59,7 ppm, 4 600 ppm dans la viande de volaille, 50, 7 ppm dans les oeufs et 2 700 ppm dans la viande de boeuf. Un an plus tard, ils étaient de 1 à 12 ppm dans la graisse des animaux et de 1 à 13 ppm dans la matière grasse du lait.

. En 1974, dans le Michigan, 14 échantillons de lait sur 16, 11 sur 23 échantillons de fromage et 4 sur 34 de beurre dépassèrent les limites tolérées par la FDA. Une autre enquête menée, la même année, sur 272 produits transformés, montrait que 24, 9 % étaient contaminés avec 15, 8 % à plus de 0, 3 ppm.

. En 1975, seuls trois échantillons de beurre sur 15 possédaient trop de résidus. 245/ 2 040 échantillons de viande étaient pollués avec 24 à plus de 0, 3 ppm de PBB.

. En 1976, aucun échantillon carné ne dépassait les limites de la FDA mais il y avait des traces dans 96 % des 1 430 prélèvements.

En 1975 et 1976, des PBB furent décelés dans 9 prélèvements sur 595, pris dans d'autres états que le Michigan.

Dans toutes les denrées, la teneur en résidus fut proportionnelle à leur richesse en matières grasses et varia selon les traitements industriels subis : MURATA et al. étudièrent l'influence de la pasteurisation, de la condensation, de la deshydratation par le froid ou par vaporisation, sur la contamination de divers produits laitiers. Rapportées au taux de matières grasses, les teneurs en résidus du lait écrémé, du beurre et du petit lait pasteurisé étaient plus élevées que dans le lait entier pasteurisé. L'assocation des PBB aux lipoprotéines ou leur dissolution dans le serum serait à l'origine de cette différence.

Seule la deshydratation par la vaporisation réduisit la charge résiduelle du lait entier de 30 à 36 % et du lait écrémé de 61 à 69 %. Les PBB se libérent donc plus facilement des produits peu gras, montrant qu'ils sont moins liés dans le sérum que dans la phase lipidique.

. Etudiant la teneur en PBB des tissus de volaille, avant et après la cuisson et dans les bouillons, SMITH nota que les morceaux les plus maigres et les plus cuits étaient les plus riches en résidus.

C'est surtout la consommation de ces denrées polluées qui fut à l'origine de la contamination humaine mais la persistance des PBB dans les sols, leur existence dans les eaux d'érosion peuvent provoquer la contamination des hommes, par ingestion de poissons et de gibiers.

4. Contamination humaine

4.1 Importance

8 000 habitants du Michigan environ selon KAY (1977), 10 à 12 500 selon le "Subcomittee on PBB" (1977) furent fortement contaminés, en 1973 et 1974, par la consommation de denrées alimentaires très polluées. La plupart de ces personnes se constituait de la famille et des voisins des éleveurs de bétail contaminé. Mais un nombre inappréciable de consommateurs citadins fut également touché, avant que le danger ne fut reconnu. Dans les exploitations mises en quarantaine, l'ingestion de PBB fut estimée supérieure

à 200 mg/kg.

Par ailleurs, la poussière dégagée par les aliments initialement pollués, par les vêtements de travail et par les installations des moulins, provoquèrent la contamination des travailleurs qui eurent à manipuler ces produits. Il fut prouvé que la protection des ouvriers, durant le filage des fibres renfermant de l'octabromobiphényle était presque impossible et que la simple inhalation des vapeurs se dégageant des vêtements ou autres fournitures traités par les PBB était capable de provoquer une accumulation d'OBB dans les graisses (WARITZ).

En plus de cette contamination humaine accidentelle, on peut conclure qu'il a existé également un danger potentiel de contamination par la fabrication, l'utilisation et la combustion des matières synthétiques traitées par les PBB.

4.2 Concentration des PBB dans le sang et la graisse

. En mai 1974, le Michigan Department Of Public Health (MDPH) convoqua 165 personnes habitant les fermes mises en quarantaine et 133 personnes non contaminées pour établir des corrélations entre le taux sérique de PBB et l'état de santé. Dans le premier groupe, 52 % des 92 adultes et 29 % des enfants avaient des taux positifs de PBB, inférieurs à 0, 019 ppm. 6 adultes et 7 enfants eurent des taux compris entre 0, 5 et 2, 26 ppm. Dans le second groupe, des PBB furent décelés chez 74 adultes et 30 enfants : 97 % en dessous de 0, 019 ppm (KAY).

. Les niveaux de PBB furent beaucoup plus élevés dans les graisses : 1 965 ppb dans les exploitations mises en quarantaine, 516 ppb chez les autres (DI CARLO).

. Deux ans après l'arrêt de la production des PPB, les taux sériques des employés de la Michigan Chemical Corp. étaient bien supérieurs à ceux des fermiers contaminés. Tous avaient des teneurs supérieures à 1 ppb alors que 23 % des fermiers et 13 % du groupe témoin étaient en dessous de ce niveau. 5 % des ouvriers avaient des valeurs supérieures ou égales à 1 000 ppb contre 0, 4 et 1 % dans les deux autres groupes (ANDERSON, WOLFF et al. - 1978).

. Les taux de contamination varièrent selon le poste occupé

et la durée du travail dans l'usine, les taux sanguins trouvés furent les suivants :

- 0, 015 mg/l sur 7 ouvriers après 3 mois de travail
- 0, 085 mg/l sur 6 ouvriers après 26 mois de travail
- 0, 006 mg/l sur 1 contrôleur après 36 mois de travail.

(IARC - 1978)

. En 1979, LANGRIPAN fournit les résultats épidémiologiques d'une enquête menée en 1978, sur la population contaminée par les PBB. Les valeurs sériques varièrent entre 0 et 1 900 ppb. 106 personnes eurent encore des valeurs supérieures à 100 ppb. Les taux les plus élevés furent trouvés chez les enfants de moins de 10 ans et plus chez les garçons que chez les filles.

Par ordre décroissant, la plus forte contamination fut trouvée sur les travailleurs eux-mêmes, leurs familles, sur les fermiers et leurs familles. En comparant avec les résultats obtenus en 1974, les concentrations sanguines de PBB furent stables sur 3 ans. Les variations furent inférieures à 16 ppb.

. WOLFF nota que les différences de contamination entre les ouvriers de l'industrie chimique et les fermiers du Michigan étaient aussi qualitatives, en fonction de la voie de pénétration du toxique, surtout cutanée et respiratoire. De plus, l'intoxication des travailleurs se fit directement sans passage par l'animal qui pouvait modifier les PBB.

. Des faibles concentrations de PBB furent détectées dans des récoltes de plasma ; les lots de plasma contenaient environ 1,0 $\pm$ 0.2 ng/ml, de PBB. Les premiers résidus apparurent dans un lot d'albumines. recueilli en janvier 1974.

. Selon Brilliant, 8 millions d'habitants du Michigan sur les 9, 1 millions avaient des traces de PBB dans leur corps.

. Les concentrations de PBB dans les graisses furent 370 à

15 000 fois plus élevées que dans le sang. Une étude indiqua que les résidus dans les graisses avaient diminué de 39 % en 6 mois (CARTER).

4.3 Concentration dans le lait de femme

Le lait de femme fut très riche en PBB, dans les exploitations très contaminées. En 1976, la MDPH rapporta les résultats suivants :

- sur 35 femmes résidant dans la "lower peninsula", 96 % des échantillons de lait contenaient des PBB avec 63 % inférieurs à 0, 1 ppm et 32 % entre 0, 1 et 1 ppm.

- sur 42 femmes résidant dans la "Upper peninsula", 43 % des prélèvements révélèrent des PBB, avec 98 % inférieurs à 0, 1 ppm.

LANGRIPAN rapporta qu'en 1978, 32 échantillons de lait prélevés sur 32 femmes révélèrent entre 32 et 93 000 ppb. Depuis le début de la contamination, 65 enfants étaient nés de mères très exposées aux PBB. Sur 52 femmes venant d'accoucher, des traces à 1 150 ppb de résidus furent décelées dans leur sang. A partir du sang ombilical, on dosa les PBB sur 58 nouveaux-nés : les valeurs se situèrent entre le non détectable et 104 ppb.

Après l'accident du Michigan, la contamination humaine, causée essentiellement par l'ingestion de nourriture contenant des PBB à faibles doses, affecta toute la population locale et encore plus les enfants, se nourrissant surtout de produits lactés. De plus, si les taux de résidus dans l'organisme diminuèrent rapidement après le retrait des PBB de l'alimentation, ils persistent toujours dans le tissu adipeux de l'homme et de l'animal qui les redistribuent, ensuite, à des doses infimes, dans leurs sécrétions riches en matières grasses, comme le lait.

Leur assimilation permanente et leur accumulation dans les corps gras peuvent être à l'origine d'effets chroniques.

Chapitre III

ETUDE TOXICOLOGIQUE

L'étude toxicologique comprend deux parties:

- une partie clinique, d'abord animale, regroupant les symptômes et les lésions observés sur les bovins accidentellement contaminés, puis humaine réalisée sur la population du Michigan, à partir de nombreuses enquêtes menées par les services de Santé publique.

- une partie expérimentale qui essaiera d'évaluer la toxicité des PBB, et de définir les principales altérations somatiques et germinales qu'ils provoquent.

A - TOXICOLOGIE CLINIQUE

1. Animale

1.1 Symptômes

C'est en septembre 1973 que les premiers signes cliniques de l'intoxication par les PBB furent décrits par JACKSON et HALBERT, respectivement vétérinaire et propriétaire d'un important troupeau de vaches Holstein. La ration alimentaire des animaux, à base d'ensilage de maïs, fut complétée, à partir de juin 1973, avec un complément riche en magnésium, renfermant en fait du Firemaster FFI. Les premiers troubles se manifestèrent au bout de quelques semaines et les doses reçues étaient supérieures à 3000 ppm, soit 25 grammes/jour.

La maladie sembla évoluer en deux phases:

- La première phase se caractérisa par une chute brutale de la consommation alimentaire et de la production laitière (40%). Ces signes s'accompagnèrent éventuellement de larmoiements, d'émissions fréquentes d'urine. Des boiteries apparurent et les mamelles des parturientes s'atrophièrent. Au plus fort de

l'anorexie, 16 jours après le début de la distribution, l'aliment complémentaire fut retiré de la ration. L'appétit redevint normal mais pas la production laitière qui se stabilisa à 3,5 kg/j. On signala également de nombreuses résorptions embryonnaires.

- La seconde phase débuta un mois après la chute de la production. Des hématomes évoluant en abcès apparurent sur le dos, sous la vulve, le long des veines abdominales et dans les muscles des membres postérieurs de 40 vaches. Les animaux les plus productifs continuèrent à maigrir. Deux mois et demi plus tard, 125 vaches présentèrent une pousse anormale des sabots, de l'alopécie et un épaississement de la peau qui se rida, surtout au niveau du thorax et de l'encolure. Les vaches vêlèrent avec du retard et difficilement. La mortinatalité fut très importante et les rétentions placentaires furent fréquentes. En janvier 1974, 30 parturientes souffrirent de métrite aigüe. En mars, une dizaine de vaches moururent avant le vêlage; autant eurent des veaux morts ou souffirent d'hydropisie.

L'aliment suspect fut testé sur 12 taurillons d'un autre élevage. Au bout de 6 semaines, 5 succombèrent après une phase de prostation et de coma. Un animal de 18 mois présenta un déplacement de la caillette avec de nombreuses adhérences hépatiques. Ses testicules étaient atrophiés et les spermatozoïdes sans motilité et anormaux. 5 mois plus tard, 2 seulement survivaient.

Entre le 12 octobre 1973 et le 10 avril 1974, 24 bovins adultes moururent et ce ne fut que 8 mois après l'apparition des premiers symptômes que l'origine de ces troubles fut découverte.

. La plupart de ces observations fut confirmée par MOORHEAD, sur des vaches recevant 820 et 1500 g/j de PBB. A moins de 15 g, aucun trouble ne fut remarqué.

. Pour DURST et ses collaborateurs, les symptômes n'apparurent qu'avec la dose de 25 g/j, sur des vaches Holstein en gestation. Ils notèrent, en plus des signes décrits par JACKSON, une baisse du rythme cardiovasculaire, une salivation excessive et des avortements.

. Chez les troupeaux faiblement contaminés, MERCER ne nota aucune différence significative de la production laitière durant les années 1972, 73 et 74.

Le taux de réforme des bovins pour vieillesse, mauvaise productivité, stérilité ou autres fut le même que dans un groupe témoin. Seules, des baisses significatives des concentrations sériques de calcium, de glucose et de cholestérol furent remarquées dans les troupeaux contaminés.

. En 1976, le Farm Bureau Service et la Michigan Chemical Corporation firent entreprendre des études, sur deux ans, pour évaluer la toxicité des PBB sur un troupeau de vaches Holstein. Au bout de ces deux années, la production laitière, les gains de poids, l'état de santé et les paramètres de la reproduction des vaches faiblement contaminées du Michigan (0,31 et 1,8 ppm de résidus dans le tissu adipeux) furent semblables à ceux d'un groupe témoin de vaches ne possédant aucune trace décelable de PBB dans leurs tissus (WASTELL et al.).

Seules des ingestions massives de toxique provoquèrent un état morbide, avec anorexie et chute de la production laitière, aboutissant souvent à la mort de l'animal.
Selon certains auteurs, ces troubles non spécifiques, seraient plutôt causés par l'interaction des PBB avec d'autres facteurs tels que le parasitisme, le microbisme ou les erreurs alimentaires.

1.2 Lésions

1.2.1. Macroscopiques

Les lésions varièrent selon le degré de contamination des animaux.

.Vaches fortement contaminées (JACKSON et HALBERT-1974-MOORHEAD-1977)

Tous les cadavres autopsiés étaient émaciés, déshydratés et présentaient surtout des lésions hépatorénales: les reins étaient hypertrophiés et décolorés; le foie volumineux, friable et une vésicule biliaire à la paroi très épaissie, renfermant une faible quantité de bile visqueuse.
Les autres lésions les plus fréquemment observées furent l'atrophie du thymus, de l'hyperkératose et des oedèmes sous-cutanés. Il fut noté également des altérations du tube digestif avec des oedèmes des replis de la caillette, des signes d'entérite mucoïde, des hémorragies linéaires et des oedèmes de

la muqueuse rectale. Quelques lésions de pneumonie et d'hémorragies myocardiques ou endocardiques furent observées, ainsi que des foetus morts avec nécrose concomittantes des cotylédons.

.Vaches peu contaminées (COOK-1976)

On signala surtout des signes d'hyperkératose d'hépatomégalie avec décoloration, une hypertrophie des ganglions lymphatiques et du thymus et des adhérences intraabdominales.

1.2.2. Microscopiques

L'examen histologique des tissus des animaux très contaminés révèla surtout des lésions spécifiques au niveau des reins avec une dilatation extrême des conduits collecteurs et des tubules contournés; au niveau de la vésicule biliaire, une hyperplasie et une dilatation des glandes muqueuses de la lamina propria; au niveau des paupières, une hyperkératose.

D'après les travaux de COOK (1976), la lésion dominante observée sur les animaux peu contaminés était une infiltration lymphocytaire du foie, des reins, de l'intestin grêle, du poumon et une dégénérescence graisseuse des hépatocytes. L'hyperplasie ganglionnaire associée à la persistance du thymus fit penser à une incompétence immunologique de ces animaux. Par contre, les résultats de nombreux tests immunologiques, pratiqués sur des animaux faiblement contaminés, ne purent mettre en évidence aucune perturbation de ce système (KATELEY-1978).

2. Humaine

2.1 Symptômes généraux

A défaut d'informations, les effets à court terme n'ont pû être analysés, puisque les premières investigations des services de Santé ne commencèrent que dans l'été 1974, soit 20 mois après le début de la consommation du Firemaster FFI.

. Le Michigan Department of Public Health examina alors 189 adultes qui se plaignaient de troubles variés: nausées, douleurs stomacales, variations de l'appétit, du poids, troubles hépatiques et thyroïdiens, faiblesse

générale, maux de tête, états dépressifs, anxieux ou irritables, éruptions cutanées, alopécie, variations de la couleur de la peau et des phanères. Or, les examens cliniques et les tests de laboratoire ne purent conclure à l'existence d'une relation significative entre les taux de PBB sériques et les symptômes observés.
Mais les conclusions du M.D.P.H. furent vivement critiquées par les toxicologues du Bloodgett Memorical Hospital car 70% des personnes témoins avaient des traces de PBB décelables dans leur sang.

. En février 1976, dans une lettre ouverte aux autorités du Michigan une famille se plaignait de troubles divers dont le début coïncidait avec la consommation de viande de porcs contaminés sur la ferme: 5 des 6 membres de cette famille souffraient d'un mauvais état général avec des maux de tête et des troubles articulaires (CARTER-1976).

. Deux ans plus tard, on retrouva pourtant de nombreux éléments de cette symptomatologie non spécifique.
En effet, une enquête comparative menée par ANDERSON sur 923 fermiers du Michigan, en 1977, et 229 habitants du Wisconsin indiqua, chez les premiers, une prédominance des troubles cutanés, musculosquelettiques et surtout neurologiques. Les fermiers se plaignaient surtout d'une asthénie générale avec une baisse importante des capacités intellectuelles et physiques malgré un net allongement de la durée du sommeil. Des symptômes d'arthrite ambulatoire affectant surtout les genoux ou les chevilles furent fréquemment observés.
La même année, 55 employés de la Michigan Chemical Corporation furent examinés et les résultats comparés à ceux de l'enquête précédente. Les symptômes observés furent à peu près les mêmes avec une prédominance de troubles cutanés: apparition d'acné, de rougeurs, photosensibilité au soleil, sensation de brûlure, brunissement et épaississement de la peau, mauvaise cicatrisation des plaies et anomalies des ongles. Des troubles respiratoires avec une toux persistente et une respiration sifflante furent souvent notés.
Ces différences s'expliquent surtout de deux façons:

Chez les ouvriers, la voie de pénétration du toxique fut surtout cutanée et respiratoire; de plus les PBB ne furent pas les seules substances chimiques toxiques manipulées par les employés.

Chez toutes les personnes contaminées, les concentrations sériques de TGO et TGP furent très élevées. Cette perturbation de la fonction hépatique fut également diagnostiquée par un praticien sur ses clients victimes de cet accident.

. En 1979, LANGRIPAN retrouva les mêmes symptômes parmi les populations contaminées mais aucune relation ne put être établie entre les troubles et le taux de résidus dosés dans le sang des "plaignants".

2.2 Etudes spéciales

Comme de nombreux polluants chimiques, les pesticides organochlorés ou organophosphorés et les PCB, les PBB furent soupçonnés de perturber les systèmes de défense immunitaire.

- immunologigues

. En 1977, les lymphocytes de 75 habitants de New-York, de 46 fermiers du Wisconsin et de 45 habitants du Michigan furent étudiés. Alors que dans les deux premiers groupes les cellules B et T avaient une activité normale, 18 résidents du Michigan avaient dans leur sang périphérique peu de cellules T avec une forte proportion de cellules immunologiquement incompétentes et dont la réponse blastogénique aux substance mitogènes avait été diminuée; 5 à 10% seulement des lymphocytes circulants semblèrent normaux. Par contre, les formules et les numérations sanguines furent normales et aucune relation dose-effet ne put être établie (BESEKI).

. En 1979, des tests immunologiques avec numération des lymphocytes T et B et transformation lymphoblastique ne révelèrent aucune différence dans l'activité du système immunitaire de personnes beaucoup, peu ou non contaminées (SILVA et al.).

. La contamination par les PBB ne semble pas perturber le nombre total de leucocytes. Le nombre de lymphocytes B ou T circulants chez les personnes faiblement exposées fut normal ainsi que la réponse de ces cellules aux substances mitogènes. Le pourcentage de lymphocytes circulants fut plus élevé chez tous les habitants très contaminés et seulement chez les enfants de moins de 12 ans parmi la population peu contaminée. Par ailleurs 15% des personnes exposées aux PBB montrèrent au moins deux anomalies dans la mesure

in vitro de la fonction lymphocytaire (LANGRIPAN-1979).

La plus grande sensibilité des enfants parut confirmée par les enquêtes suivantes.

- pédiatriques

. A la suite de nombreuses plaintes, en novembre 1976, un groupe de 343 enfants âgés de 10 à 16 ans et provenant des zones rurales du Michigan fut examiné. En mars 1977, 72 enfants du Wisconsin subirent des examens identiques. Des signes d'anorexie, de fatigue et de diarrhées prédominèrent chez les enfants du Michigan présentant des troubles asymptomatiques par rapport aux autres enfants souffrant également de troubles asymptomatiques. Il ne sembla pas y avoir de différences entre les sexes et les âges, dans la manifestation des troubles et les taux de résidus sériques. Seuls les adolescents mâles de 13 à 16 ans eurent quelquefois des concentrations sanguines de PBB plus élevées. L'intoxication aigüe avec ingestion de fortes doses de PBB semble provoquer les mêmes effets que l'intoxication à long terme par ingestion de faibles doses (BARR-1980).

. WEIL (1981) étudia les éventuels effets des PBB sur 33 enfants nés entre le 1er septembre 1973 et les 31 décembre 1975, dans les familles mises en quarantaine. La croissance pondérale, les examens physiques et les résultats des tests neurologiques furent les mêmes que dans le groupe témoin alors que les parents se plaignaient de fréquents troubles respiratoires chez leurs enfants contaminés. Il semble exister une corrélation négative entre le taux de résidus trouvés dans le tissu adipeux et les performances aux tests évaluant le développement.

- dermatologiques

Une enquête dermatologique fut pratiquée sur 1029 personnes du Michigan et 221 personnes du Wisconsin. Dans le premier groupe, 21 personnes présentèrent des signes de chloracné et 23 des chutes de cheveux inexpliquées alors qu'aucun de ces troubles ne se manifesta dans le groupe témoin (DI CARLO).

- neurologiques

Les effets de PBB sur la personnalité et les fonctions cérébrales furent étudiés sur 21 personnes contaminées qui subirent une série de tests mesurant la mémoire, la force musculaire, la perception corticosensorielle, la personnalité et les capacités intellectuelles. Par rapport à un groupe témoin, elles semblèrent souffrir d'un manque d'adaptation avec des états dépressifs. La mémoire à court terme, la capacité de se concentrer et la vivacité d'esprit parurent perturbées (BROWN-1979).

- sur la stérilité des hommes

La spermatogénèse ne fut pas perturbée chez les hommes exposés aux PBB. La distribution des spermatozoïdes, leur motilité et leur morphologie furent normales (ROSENMANN-1979).

Il est important de noter que toutes les personnes contaminées et examinées lors des enquêtes étaient toujours des volontaires, ressentant plus ou moins des malaises et que les facteurs psychologiques ont pu perturber ces résultats.

On peut cependant noter que chez les personnes très contaminées, les troubles cutanés, articulaires et surtout neurologiques avec des états dépressifs furent plus fréquents que chez les personnes témoins. Mais aucune relation dose-effet ne put être établie.

B - TOXICOLOGIE EXPERIMENTALE

1. Evaluation de la toxicité des PBB

La toxicité aigüe, subaigüe et à long terme des PBB fut recherchée après administration orale, cutanée ou respiratoire.

1.1 Toxicité aigüe

1.1.1. Par voie orale

. Chez le rat, la DL 50 du Firemaster BP-6 est très élevée: elle fut estimée à 21,5 g/kg PV mais des signes d'intoxication aigüe, tels que l'émaciation,

apparurent à 10 g/kg PV. Elle fut supérieure à 2 g/kg PV pour l'OBB et à 20 g/kg PV pour le DBB (AFTOMIS).

. Chez la caille japonaise, le DL 50 de l'OBB fut supérieure à 12,5 g/kg.

1.1.2. Par voie transcutanée

L'HBB fut beaucoup plus toxique que l'OBB et le DBB.

- Hexabromobiphényle

.Sur la peau de lapin, la Dose Létale Approximative (DLA) du Firemaster BP-6 fut de 5 g/kg PV. Une dose unique de 1 g/kg provoqua une hypertrophie du foie avec des foyers de nécrose.
A 0,1 g/kg, aucune anomalie macroscopique ne fut remarquée.

.Une autre étude montra que le Firemaster BP-6 était toxique aux doses de 2,15 à 10,0 g/kg PV.

- Octabromobiphényle

.Chez le lapin, la DLA fut supérieure à 10 g/kg.

.Aucune irritation ou sensibilisation cutanée ne fut provoquée chez le cobaye.

.L'application des textiles synthétiques, renfermant 6% d'OBB, fut sans effet sur la peau humaine.

- Décabromobiphényle

.Chez le lapin, la DLA dut de 8 g/kg.

.Des rats exposés à 5 mg de poussière d'OBB par litre d'air, pendant 5 ou 6 heures consécutives montrèrent des signes de dyspnée et d'irritation de l'oeil.

1.1.3. Par voie respiratoire

. L'inhalation de particules de BP-6 à la concentration de 74,1 mg/l d'air, pendant une heure, ne causa la mort d'aucun rat mais entraîna l'émaciation.
. La plus haute concentration réalisable d'OBB dans l'air fut de 0,96 mg/l. Elle causa une légère augmentation du foie mais n'eut aucun effet létal.

. Des rats ne furent pas affectés par l'inhalation de 200 mg de DBB par litre d'air, pendant une heure.

Toxicité des produits de combustion

. Les fumées dégagées par la combustion de l'OBB, à 290°C ou 350°C furent inhalées pendant 4 heures par des rats.

A 350°C, la concentration des produits de pyrolyse atteignit 1400 µg/l et 185 µg/l à 290°C.

Les fumées obtenues à 350°C provoquèrent la mort d'un animal sur 6 et le poids relatif du foie fut très augmenté sur les 5 survivants.

A 290°C, cette augmentation fut également notée.

La plus haute concentration de produits de pyrolyse ne provoquant aucun effet hépatique fut estimée à 2,5 µg/l.

. Des expériences antérieures montrèrent que des concentrations de 3,1 µg/l, respirées pendant 4 heures, 10 fois de suite, ne provoquaient aucune hypertrophie du foie.

Cette toxicité aigue se manifeste toujours lentement.

Dans l'étude de la toxicité aigüe du BP-6 par voie orale, le premier rat ne mourut que 13 jours après avoir reçu une dose de 10 g/kg. Dans cette même étude, ce furent 6 et 9 jours après avoir reçu la plus forte dose (21,5 g/kg) que les premiers rats succombèrent.

Les morts furent également tardives chez le lapin: 4 des 15 animaux moururent 5, 7, 8 et 14 jours après avoir reçu une dose de Firemaster BP-6.

. Pour le DBB, le lapin ne mourut que 15 jours après l'application du test de toxicité cutanée.

Le terme de toxicité "semi-chronique"fut d'ailleurs employé par certains auteurs :

- 500 ppm de Firemaster BP-6, per os, provoquèrent la mort de cailles japonaises en 3 semaines alors qu'une dose plus forte (1 g), administrée en une seule fois, fut sans effet.

- Selon GUPTA et MOORE, les DL 50 du BP-6 furent de 65 mg par kilo et par jour chez des rats femelles, soit une dose totale de 1,43 g/kg et de 149 mg par kilo et par jour chez les mâles, soit une dose totale de 3,28 g/kg.

100% des femelles recevant 100 mg/kg/j moururent entre le 41^{e} et le 53^{e} jour et 38% des mâles entre le 50^{e} et le 73^{e} jour d'expérimentation.

La toxicité aigüe des PBB est donc très faible et se manifeste surtout après administration orale. Par ailleurs, l'étude de la contamination a montré que seules les intoxications subaigües à chroniques étaient à craindre pour l'homme.

1.2 Toxicité subaigüe et chronique

1.2.1. Toxicité subaigüe

- voie transcutanée

L'étude faite sur des lapins montra que des doses de 1 g/kg PV et de 0,1g/kg PV d'OBB, appliquées pendant 2 semaines, ne causèrent aucun signe clinique d'intoxication. La peau devint seulement rugueuse et erythémateuse. Une augmentation significative du volume hépatique fut remarquée avec 1 g/kg PV.

- inhalation des produits de dégradation thermique

L'inhalation, pendant 10 expositions de 4 heures, de fumées contenant 2,5µg/l d'air de produits de pyrolyse d'OBB porté à 290°C, ne provoqua aucun effet pathologique sur les rats testés.

- voie orale

Après 28 jours d'ingestion de 100 et 1000 ppm d'OBB, des rats montrèrent une augmentation significative du rapport poids hépatique/poids vif final. Le rapport augmenta proportionnellement avec la durée de la consommation mais diminua chez les animaux recevant 1 et 10 ppm, entre 2 et 4 semaines de distribution. A 100 et 1000 ppm, les lésions histologiques du foie apparues régressèrent 2 semaines après l'arrêt de la distribution pour le premier groupe et après 6 semaines, dans l'autre. 18 semaines plus tard, des inclusions cytoplasmiques se voyaient encore dans le lot ayant ingéré 1000 ppm. L'ingestion de 10 ppm fut suffisante pour provoquer une accumulation de PBB dans la graisse, le foie et les muscles, concentration qui resta stable après l'arrêt de la contamination orale.

Des malformations congénitales (anasarque et gastroschisis) furent observées sur des foetus issus de rattes ayant ingéré 1000 ou 10 000 ppm d'OBB, du 6^{e} au 15^{e} jour de gestation.

D'autres expériences suggerèrent également des risques de tératogénèse (fente palatine, hernie diaphragmatique, résorption foetale).

1.2.2. Toxicité chronique

Si la toxicité aigüe des PBB est très faible, c'est leur toxicité à long terme qui est la plus importante. Le danger des PBB provient de leur grande facilité d'accumulation chez les animaux et de leur rémanence.

De nombreux effets biologiques furent observés: la suppression de l'immunité et les risques de teratogénécité furent considérés comme les principales manifestationsde leur toxicité.

WARITZ montra que des rats, vivant dans une atmosphère très faiblement polluée (3,5 pg d'OBB/l d'air) concentraient les PBB à des taux assez élevés dans le foie et le tissu adipeux.

NORRIS et al. notèrent que l'ingestion quotidienne de 0,1 ppm, provoquait au bout de 180 jours, une accumulation de brome supérieure à 16 µg/g dans le foie et à 42 µg/g dans le tissu adipeux: ces doses ne produisirent aucune toxicité cliniquement visible.

Les PBB doivent donc être considérés comme des micropolluants dont le danger potentiel résulte, à long terme, de la répétition de contamination à des doses infimes.

1.2.3 Doses minimales efficaces (DI CARLO)

Les plus faibles doses capables de provoquer des troubles chez les animaux sont regroupés dans le tableau suivant. La durée d'administration fut de 60 jours chez les bovins et les chiens et elle s'étala de 1 à 9 semaines chez les autres animaux.

	Symptômes	BP-6	OBB	concentra en ppm de l'aliment
Vaches	réduction de la consommation	5000		
	perte de poids	5000		
	hypertrophie hépatique	5000		
	avortements	5000		
	mortinatalité	10		
	troubles cardiorespiratoires	5000		
	cachexie, mort	5000		
	lésions des reins, foie et peau	5000		
Chiens	augmentation du foie	1 ppm		
	induction des oxydases à fonction multiple	1		

Singes	réduction de la taille de la portée	1 ppm	
	périnatalité	1 ppm	
Rats	réduction de la prise alimentaire	50 ppm	
	hypermégalie du thymus		100 ppm
	hypertrophie du foie	5 ppm	100 ppm
	lésions hépatiques		100 ppm
	induction enzymatique	5 ppm	
	hypertrophie rénale		1000 ppm
	réduction du poids foetal	100ppm	
	fente palatine du foetus	200ng/kg	
	réduction de l'hématocrite		10000 ppm
	nodules hépatiques	1 ppm	
	immunodépression	30 ppm	
Cobayes	hypertrophie hépatique	50 ppm	
Souris	hypertrophie hépatique	50 ppm	
	induction enzymatique	50 ppm	
	réduction de la portée	200ppm	
	réduction du poids foetal	50 ppm	
	fente palatine	50-100ppm	
	exencéphalie	100ppm	
	immunodépression	30ng/kg	
Souriceaux	hypertrophie hépatique	50 ppm	
	induction enzymatique	1 ppm	
Poules	perte d'appétit	125ppm	
	chute de la ponte	20 ppm	
	chute de l'éclosabilité	10 ppm	
	réduction de la couvée	30 ppm	
	réduction de la croissance des poussins	45 ppm	
Poulets	diminution du gain de poids	30 ppm	
	perte de poids	75 ppm	
	hypertrophie hépatique	50 ppm	
	hypertrophie thyroïdienne	100ppm	
	atrophie de la crête	50 ppm	
	hypertrophie des testicules	200ppm	
	atrophie de la rate	100ppm	
	diminution de l'hématocrite	75 ppm	
	diminution de l'hémoglobine	75 ppm	
	hydropéricarde	75 ppm	
Caille japonaise	réduction de la prise alimentaire	500ppm	
	réduction de la ponte	100ppm	
	réduction de l'éclosobilité	100ppm	
	activation enzymatique	20 ppm	

2. Principales altérations somatiques

Lors des intoxications expérimentales, l'étude de l'intégrité organique et fonctionnelle du foie et des reins, en tant qu'organes détoxifiants, permet d'apprécier le pouvoir toxique des PBB, dans l'organisme. Suggérés par la pathologie spontanée ou par analogie avec d'autres polluants leurs effets sur l'immunité, la peau, la thyroïde, les perturbations métaboliques et leurs éventuelles actions carcinogénétique et mutagène seront recherchés.

2.1 Action sur le foie

L'hépatotoxicité des PBB se manifeste à la fois par des modifications organiques, macroscopiques et microscopiques et par des perturbations fonctionnelles, en stimulant la fonction excrétrice du foie et surtout en induisant les activités enzymatiques.

2.1.1. Lésions organiques

- Macroscopiques

L'hypertrophie hépatique apparut comme la première modification pathologique sur tous les animaux testés et s'accompagna d'une surcharge graisseuse. L'augmentation du rapport du poids du foie sur le poids final de l'animal, soit le poids relatif de l'organe, fut de 46% chez des rats ayant reçu 50 ppm de PBB pendant 3 semaines.

- Le poids du foie fut également très augmenté chez des souris, après l'ingestion journalière, pendant 9 jours, de 1,5 et 10 mg de PBB et sur des rats mâles, après une dose de 1 à 50 ppm pendant 30 jours.
- Les effets hypertrophiants des PBB furent comparables à ceux du phénobarbital.
- 10 mois après une administration unique de 1 g PBB/kg PV, des rats présentaient toujours une surcharge lipidique du foie chez les mâles et chez les femelles, des zones plus sombres, fluorescentes en lumière ultraviolette, indiquant des accumulations excessives de porphyrines (KINBROUGH-1977).

Par rapport à des témoins, on note une augmentation de 70% du contenu lipidique du foie chez des rats ayant reçu des doses répétées de 50 ppm de Firemaster BP-6.

- Microscopiques

Microscope optique

Les lésions microscopiques indiquèrent une hépatoxicité marquée des PBB, provoquant une dégénérescence graisseuse et une nécrose (KINBROUGH-LEE-KASZA):

-Hypertrophie des hépatocytes d'abord controlobulaire avec un cytoplasme vacuolé ou trouble, renfermant des inclusions lamellaires. Ces inclusions étaient de taille variable et leur nombre augmenta avec la dose reçue.
- Nombreuses cellules polynucléées entourant les hépatocytes en voie de dégénérescence.
- Foyers de nécrose liquéfiante
- Fibrose interstitielle.

- Les macrophages et les cellules de Kuppfer renfermaient des quantités importantes de pigments bruns.

Une prolifération focale et marquée des conduits hépatiques fut décrite sur des rats, morts 90 jours après la contamination (GUPTA-1979).

KIMBROUGH nota l'apparition de petits nodules néoplasiques sur le foie de rats, ayant reçu une dose de PBB, 10 mois auparavant. 14 mois plus tard, ces nodules persistaient, plus nombreux chez les femelles que chez les mâles. Ces nodules furent également remarqués sur quelques foies de rats ayant ingéré de façon chronique des PBB.

Microscope électronique (KAZA-LEE)

L'ultrastructure des hépatocytes de rats fut perturbée par l'administration quotidienne, pendant 5 semaines de 5,50 et 500 ppm de PBB, par voie orale.

- à 5 ppm, prolifération du réticulum endoplasmique lisse avec une augmentation modérée des liposomes et très marquée de l'appareil de Golgi.
- à 50 ppm, apparition de membranes concentriques et spiralées.
- à 500 ppm, persistance de ces membranes avec multiplication du réticulum endoplasmique et des liposomes et nette régression de l'appareil de Golgi.

L'administration orale de 100 et 1000 ppm d'OBB, à des rats, pendant 2 ou 4 semaines, provoquèrent les mêmes effets. Il fut constaté en plus, un déplacement du réticulum rugueux vers la périphérie de la cellule

et une diminution des particules de glycogène. La configuration particulière des inclusions cytoplasmiques citées ci-dessus fut précisée: elles étaient formées d'une double membrane lisse, renfermant souvent des corps lipidiques. Le nombre et la taille de ces formations membranaires parurent proportionnels aux doses reçues et aux lésions histopathologiques observées.

Des anomalies mitochondriales furent notées sur des hépatocytes de souris, ayant reçu 167 ppm de PBB. Leur taille fut altérée et des inclusions cristalloïdes apparurent dans la matrice. Ces inclusions étaient parallèles aux crêtes et se localisèrent dans les mitochondries allongées (WILSON).

L'hépatomégalie résulte donc d'une hypertrophie des hépatocytes avec prolifération du réticulum endoplasmique et accumulation excessive de lipides.

2.1.2. Modifications fonctionnelles

- Stimulation de la fonction excrétrice du foie

L'étude de la disparition du plasma, de l'indocyanine verte (ICG), et de l'ouabaïne substances excrétées sans biotransformation, permet de tester cette fonction chez la souris. La disparition de l'ICG et de l'ouabaïne fut beaucoup plus rapide chez les animaux traités par les PBB, comme après l'administration de phénobarbital. Le dosage de l'ICG et de l'ouabaïne hépatiques montra que le foie accumulait beaucoup mieux le colorant et que le transfert de l'ouabaïne s'effectuait plus activement vers la bile (CAGEN-1977).

L'augmentation de la fonction biliaire fut démontrée chez le rat, en appréciant l'excrétion de la sulfobromophtaléine (CAGEN-1977).

La capacité stimulatrice des PBB sembla dépendre de l'âge et non de la durée de la contamination. Une étude comparative menée sur des rats adultes et des rats en croissance montra que seules les expositions périnatales avaient induit une augmentation du poids hépatique et que les PBB stimulaient l'excrétion de l'ouabaïne sur des rats de 15 jours et non de 21 jours. Cette stimulation fut associée à une meilleure faculté du foie à capter l'ouabaïne (CAGEN-1979).

Des hépatocytes furent isolés à partir de rats adultes, 1, 3 ou 10 jours après avoir reçu une dose intrapéritonéale de 200 mg PBB/kg PV.

La vitesse initiale de captation (V_0), la concentration d'état (S.S.) et l'estimation indirecte de la constante de la courbe de transfert furent déterminées pour l'ouabaïne et l'éthobromure de procaïnamide (KAF). Les PBB n'eurent aucun effet sur la vitesse de captation et augmentèrent de façon non spécifique le taux de transfert des drogues. Il fut conclu qu'une augmentation non spécifique de la perméabilité membranaire permettait une meilleure diffusion des substances exogènes de la cellule vers le milieu extérieur (EATON-1979).

- Induction enzymatique

Action sur les enzymes à fonction oxydative multiple

Ces enzymes interviennent dans le métabolisme hépatique et déterminent ainsi la durée d'action, la force et la toxicité d'un certain nombre de stéroïdes et de substances exogènes. Les agents chimiques agissant sur l'activité de ces enzymes sont classés selon leur ressemblance avec l'action du phénobarbital et du 3-méthycholanthrène.

L'époxyde hydratase (E.P.),l'hexobarbital hydroxylase (hex-OH) et la biphényl 2 et 4 hydroxylase sont stimulées par le phénobarbital.

L'arylhydrocarbure hydroxylase (AHH), l'éthoxycoumarine o-dééthylase et la 2-biphényl hydroxylase le sont par le 3-méthylcholanthrène.

Des ingestions répétées de faibles doses de PBB induisirent les activités microsonnales chez la caille japonaise, le rat et la souris (BABISH).

Chez le rat, un régime alimentaire renfermant 50 ppm de PPB stimula en 5 jours l'activité d'AHH (260% par rapport à un groupe témoin) et en 10 jours les N et O démethylase (300%) (BABISH- 1977).

Après une injection intrapéritonéale de PBB, chez la souris, le pic d'activité des enzymes sensibles au traitement par le phénobarbital fut atteint en 48 heures. Cette activité diminua ensuite et ce furent les enzymes sensibles au méthylcholanthrène qui furent activées pour atteindre leur pic d'activité 96 heures après l'injection (DENT et al.-1977).

Comme les PCB, les PBB s'individualisèrent par leur double stimulation, se comportant à la fois comme le phénobarbital et le méthylcholanthrène. Cette induction varia selon le temps écoulé depuis l'administration du toxique. Cette action mixte serait due aux effets combinés des isomères de PBB (DENT-1977).

Des études comparatives avec les PCB montrèrent que l'hexabromobiphényle était 5 fois plus inducteur que les PCB. L'action simultanée de ces deux polluants fut bien supérieure à l'action des PBB seuls (FARBER).

La stimulation de ces enzymes peut entraîner à long terme des altérations du catabolisme de certaines substances étrangères et modifier leur toxici
Cette toxicité indirecte des PBB fut démontrée par de nombreux travaux:

- Chez la souris, la létalité du bromobenzène fut augmentée par l'administration préalable de PBB. Lorsque les deux administrations étaient rapprochées dans le temps, les PBB agissaient comme le phénobarbital et quand elles étaient éloignées, leur mode d'action ressemblait plus à celui du méthylcholanthrène.

- Les PBB potentialisèrent la toxicité hépatorénale du chloroforme, chez la souris (KLUWE-1978). L'hépatotoxicité du tétrachlorure de carbone fut augmentée, comme celle de nombreux autres hydrocarbures chlorés, utilisés comme solvants: trichloréthylène, tétrachloréthylène et trichloréthane KLUWE-1979).

- Le temps d'anesthésie au pentobarbital fut réduit chez de jeunes rats ayant reçu des PBB avant et après leur naissance, par l'intermédiaire de leur mère (Mc CONNACK-1980).

Les risques d'interaction avec de nombreux toxiques secondaires sont donc très élevés pour la descendance de sujets contaminés, puisque les PBB apparaissent comme de puissants inducteurs transplacentaires de l'oxydase à fonction multiple et que les effets biologiques d'une exposition périnatale se poursuivent longtemps après le sevrage des petits.

Action sur les protéines microsomales et sur les cytochromes

L'administration intrapéritonéale de PBB (180 mg/kg) provoqua chez la souris une élévation des protéines microsomales. La concentration du cytochrome P_{450} augmenta rapidement après le traitement pour atteindre une valeur maximale 48 heures après, puis elle diminua brutalement mais resta toujours supérieure aux valeurs usuelles 192 heures après l'injection (DENT-1977).

Chez le rat, ces paramètres ne furent modifiés qu'à partir d'un régime alimentaire renfermant au moins 50 ppm de Firemaster BP-6.

Le contenu protéique microsomal et la concentration du cytochrome P_{450} augmentèrent respectivement de 30 et 150%. Bien que le groupe II, de cytochrome P_{448} et le groupe I, l'hémoprotéine, aient varié à la fois à 1 et 50 ppm de PBB dans la ration, le rapport a/b n'augmenta de façon significative qu'à 50 ppm. De plus, des études spectrales montrèrent que la capture du CO par l'hémoprotéine n'était stimulée qu'à 50 ppm (BABISH-1977).

Une contamination chronique par l'Hexabromobiphényle provoqua chez le rat, une élévation de la concentration du cytochrome P_{450} et de l'activité du NADPH cytochrome C mais pas de celle du cytochrome b_5 (FARBER-1974).

2.2 Action sur les reins

L'étude anatomopathologique et les tests d'exploration fonctionnelle des reins seront complétés par la recherche des normes sanguines et urinaires pour essayer d'évaluer le pouvoir néphrotoxique des PBB.

2.2.1. Lésions organiques

Les modifications macroscopiques des reins, induites par les PBB, ne furent pas observées chez tous les rats intoxiqués.
Par contre, des ingestions répétées de fortes doses de PBB, par des vaches, provoquèrent toujours de graves lésions de néphrotoxicité (MOORHEAD-1978):

- hypertrophie du rein: volume doublé
- couleur jaune pâle ou grise, quelquefois marbrée
- à la coupe, bandes décolorées striant la zone corticale.

Les variations histologiques furent toujours spécifiques
- extrême dilatation des canaux collecteurs et des tubules contournés,
- lésions dégénératives de leurs épithéliums avec une tuméfaction trouble et un décollement de la membrane basale des cellules,
- nécrose liquéfactive de certaines cellules.

2.2.2. Troubles fonctionnels

Filtration glomérulaire et débit sanguin rénal

La fonction rénale de bovins fortement contaminés fut testée par l'accumulation de substances radiomarquées:

- le ^{131}I-sodium iodohippurate pour déterminer le débit sanguin rénal
- le ^{125}I-sodium iothalanide pour apprécier la filtration glomérulaire.

Les courbes d'élimination de ces deux substances furent semblables pour les animaux contaminés et témoins ainsi que le volume d'urines émises. Seule l'osmolarité de l'urine fut abaissée. Aucune trace de bilirubine, de corps cétoniques ou de glucose ne fut détectée (MERCER-1978).

Evaluation du transport tubulaire des ions organiques (EVERS-1979)

La facilité pour les couches corticales d'accumuler l'anion, l'acide P-amino hippurique (PAH) et le cation, N-méthylnicotinamide (NMN) permit de tester, chez le rat, ce système de transfert, intervenant dans l'élimination rénale des substances étrangères.
La capture de NMN fut la même pour les animaux témoins et traités. Seule, la capture de PAH parut plus élevée chez les rats ayant été traités par les PBB mais cette différence ne fut vraiment significative qu'après 32 jours de traitement.
In vitro, l'exposition directe des couches corticales du rein aux PBB n'eut aucun effet sur l'accumulation de ces deux ions.

D'après ces expériences, le rein paraissait beaucoup moins sensible que le foie aux effets toxiques des PBB. Mais en stimulant le système de transport anionique, ils pouvaient augmenter la néphrotoxicité d'autre substances étrangères telle la céphaloridine.

L'incapacité de détecter des perturbations fonctionnelles sembla paradoxale alors que les animaux intoxiqués étaient moribonds et qu'il existait des lésions histologiques du rein. Pour les bovins, la valeur des tests employés fut mise en doute.

Deux conclusions s'imposèrent:

- soit les PBB n'affectaient pas les processus de filtration et de transport actif du rein,
- soit les bovins étaient capables de très bien compenser les lésions des néphrons (MERCER-1978).

Action sur les enzymes rénales

L'activité de l'AHH rénale fut stimulée chez le rat, par l'administration chronique de PBB. Cette stimulation fut inférieure à celle observée sur l'AHH hépatique.

Selon les auteurs, l'activité d'EH rénale fut très peu ou pas du tout modifiée par les PBB.
L'augmentation d'activité de AHH et l'absence de stimulation d'EH rendaient les PBB plus toxiques; en effet, l'AHH catalyse la transformation des hydrocarbures polycycliques en métabolites plus polaires. Mais une étape intermédiaire peut donner des oxydes d'arène dont la haute toxicité par interaction avec les macromolécules intracellulaires a été bien reconnue. Ces corps provoqueraient des effets cytotoxiques, mutagéniques et carcinogéniques. De plus, l'EH a un rôle dans la détoxification de ces oxydes aromatiques.

2.2.3. Variations des normes urinaires et sanguines (DURST-1978 - MOORHEAD-1978)

La composition chimique de l'urine et du sang fut établie sur des vaches ayant reçue une dose journalière de 0,25 mg et 25 g de PBB.
L'ingestion de 0,25 mg provoqua une accumulation de résidus, dans les tissus, analogues à la concentration limite fixée par la FDA.
L'ingestion de 25 g de PBB correspondit à l'intoxication accidentelle des vaches du Michigan. Les modifications des normes sanguines et urinaires n'apparurent que dans ce dernier groupe.

Constantes sanguines

La baisse de l'hématocrite fut reliée à la déshydratation observée sur les animaux traités.
L'augmentation de la TGO et la diminution du calcium sérique apparurent précocement (15 jours après le début de la distribution de PBB). Plus tardivement, il fut noté une élévation du taux de Lactate Deshydrogénase, d'urée, de bilirubine et une diminution de la concentration des albumines sériques et du cholestérol.

Constantes urinaires

- Pas de variation du volume des urines émises
- Diminution de l'osmolarité
- Calciurie très importante et faible kaliurie
- Protéinurie modérée observée seulement sur les animaux moribonds.

Les modifications des normes sanguines ne révélèrent pas de graves lésions hépatiques. L'élevation de la concentration de bilirubine ne fut pas excessive et témoigna plutôt des lésions de la vésicule biliaire. Les pics de concentration de la LDH et de la TGO correspondirent toujours à une mort foetale ou un avortement et reflétèrent plutot la nécrose des cellules foetales ou utérines. Les PBB se comportèrent donc comme des toxines rénales, agissant préférentiellement sur les conduits collecteurs et les tubules contournés:

- l'intégrité glomérulaire fut vérifiée par la créatinémie normale et la faible protéinurie observées
- l'absence de glucosurie montra que les mécanismes de réabsorption au niveau des tubules proximaux n'étaient pas perturbés
- la baisse de la densité urinaire témoigna d'une altération des tubules distaux et des canaux collecteurs, responsables de la concentration de l'urine.

La chute du taux de calcium sérique dépendrait directement de la toxicité rénale; les cellules des tubules deviendraient alors incapables de synthétiser le métabolite actif de la vitamine D, responsable de l'absorption du calcium au niveau intestinal et de la mobilisation du calcium osseux.

Une autre hypothèse suggéra que la fuite lente et continuelle du calcium au niveau des tubules, incapables de le réabsorber, stimulait la synthèse du 1,25-déhydroxycholécalciférol. Cela expliquerait la diminution du taux de cholestérol sanguin. La baisse de la calcémie interviendrait seulement sur les animaux souffrant d'anorexie importante, trouble fréquemment décrit lors des intoxications aigües (MERCER-1978).

2.3 Perturbation de l'immunité

Par analogie avec de nombreux polluants chimiques, responsables d'immunodépression, l'immunotixicité des PBB fut recherchée sur les animaux

de laboratoire. Lors des intoxications accidentelles elle fut reconnue chez les hommes après une assez courte période d'exposition mais elle fut discutée chez le bétail contaminé.

. Chez de jeunes chiens Beagle, recevant des doses de 0 à 4 mg par kg de Firemaster BP-6, pendant 60 jours, des étalements sanguins montrèrent de nombreux lymphocytes dégénérés entourés de lymphocytes immatures. A 4 et 1 mg/kg, l'hématopoièse médullaire et surtout l'érythropoièse furent très faibles alors qu'une activité extramédullaire apparaissait dans la rate. L'involution du thymus s'observa, à différents degrés, sur tous les chiens (FARBER-1978).

. Pendant 30 jours, des souris recurent une dose quotidienne de 0, 1, 10, 100, 1000 ppm de PBB. A 1000 ppm, 60% des souris succombèrent au 14^{e} jour d'expérimentation et les survivantes devinrent athymiques. A 1, 10 et 100 ppm, les taux d'IgG et d'IgM sériques correspondirent à 80, 35 et 10% des valeurs témoins. La réduction simultanée des "IgM et IgG plaque forming cell" montra que les PBB affectaient à la fois les cellules B et "helper"T. Par contre, l'hypersensibilité retardée sembla normale au 31^{e} jour. Une atrophie du thymus proportionnelle à la dose reçue fut remarquée sur tous les animaux.
Ces résultats ne permirent pas de déterminer le mécanisme de cette toxicité: alors que les PBB perturbaient la lymphocytopoieise en provoquant une involution du cortex thymique, l'hypersensibilité retardée, faisant intervenir les cellules T, ne sembla pas altérée. De plus, le taux de corticostérone sérique, ayant un effet lytique sur les thymocytes immatures, ne fut que légèrement augmenté à 100 ppm (FRAKER-1980).

Des souris et des rats ingérèrent, pendant 1 mois, des doses variables de PBB. Les plus fortes concentrations de toxique entrainèrent une atrophie de la rate, du thymus, avec une diminution de la densité de son cortex. Les réponses des lymphocytes de la rate aux tests de multiplication cellulaire furent déprimées. La réactivité des cellules fut très nettement diminuée aux plus fortes doses, avec les substances T mitogènes et à la plus forte dose, chez la souris seulement, avec les liposaccharides d'E-Coli.

Une baisse des concentrations sériques d'Ig A, Ig M et Ig G se produisit dans le lot de souris ayant reçu la plus forte dose (30 mg/kg) mais elle fut seulement significative pour les Ig G_2 et Ig M.
Les PBB provoquèrent donc une perturbation de l'immunité à médiation cellulaire chez le rat et la souris et de l'immunité humorale chez la souris. L'intégrité du système humoral du rat fut seulement imputée à un défaut de sensibilité des tests employés.

. Des études antérieures faites sur des cobayes montrèrent qu'à partir de 10 ppm, la réponse primaire des anticorps diminuait de 50% chez les animaux sensibilisés à l'anatoxine tétanique et que la réponse secondaire, avec la sécrétion de Ig G était aussi très diminuée.

. Des expériences conduites sur un lot de truies et leurs portées montrèrent une dépression de l'immunité à médiation cellulaire. Les jeunes furent plus vulnérables aux PBB, d'une part à cause de la plus grande sensibilité du système immunitaire foetal, d'autre part à cause de l'ingestion massive de PBB, se concentrant dans le lait maternel. Une plus faible activité bactéricide fut trouvée chez quelques porcelets. Par contre le nombre total de lymphocytes, le poids relatif des surrénales et du thymus furent normaux.
Le taux de cholestérol sérique fut à peu près normal.
L'électrophorèse des lipoprotéines sériques révèla une plus grande mobilité des fractions pré-β, témoignant d'une altération du métabolisme hépatolipidique. Sachant que ces lipoprotéines ont un rôle immunorégulateur sur l'activité des lymphocytes, la perturbation de ce métabolisme lipidique pourrait être à l'origine de l'immunodépression créée par les PBB en relation avec l'hépatotoxicité.

D'autres mécanismes d'action furent suggérés:

- variation du taux de corticoïdes circulants dans le sang
- action sur les α-fetoprotéines, synthétisées par le foie foetal très sensible aux PBB et capables de réguler les mécanismes immunitaires
- défaut d'absorption ou d'utilisation de certains nutriments entraînant des perturbations de l'immunité, déjà observées lors de malnutritions expérimentales.

Ces travaux expérimentaux montrent que les PBB ingérés à de faibles doses sont capables d'altérer les systèmes de défense immunitaire sans manifestation toxique visible chez l'animal.

2.4 Troubles cutanés

Les principales manifestations cutanées observées furent l'hyperkératose et la "chloracné".

. Des signes d'hyperkératose des paupières furent observés par MOORHEAD sur des vaches Holstein. Selon HASS, seule l'application de la fraction apolaire du Firemaster BP-6, sur des oreilles de lapin, provoquait un dépôt excessif de kératine dans les cellules épithéhales.

. NORRIS testa l'activité "bromacnégénique" de l'OBB sur des oreilles de lapin. Les seules lésions apparues durant le mois d'expérimentation furent un érythème et une légère exfoliation. KAY rapporta qu'une réponse acnégénique avait été démontrée par l'application de la fraction polaire des PBB sur des oreilles de lapin.

. CUNLIFFE associa ces perturbations cutanées à une élévation du taux de squalènes, du cholestérol et à une baisse du taux de triglycérides libres.

L'intoxication par les PBB peut provoquer une perturbation du métabolisme de la vitamine A: un stéréoisomère de cette vitamine, l'acide 13-cis-rétinoïque, fut rendu responsable, chez les rats, d'hyperkératose et d'atrophie des follicules pileux. On sait, par ailleurs, que le métabolisme de la vitamine A est altéré par le DDT (KAY-1977).

. Par analogie avec les chloronaphtalènes, reconnus acnégéniques depuis longtemps, les bromonaphtalènes apparaissent comme les agents toxiques des PBB.

2.5 Perturbations thyroïdiennes

. NORRIS nota une hyperplasie des cellules thyroidiennes de rats, après avoir reçu de faibles doses d'Octabromobiphényle. Cette réaction cellulaire serait la réponse physiologique d'une compétition entre le brome et l'iode à l'intérieur de la thyroide.

. WERNER remarqua également une hypertrophie de la thyroide avec une légère hyperplasie des thymocytes sur des porcelets ayant subi une contamination périnatale. La colloïde des vésicules apparut réduite et vacuolée.

. KASZA décrivit l'aspect histopathologique des glandes thyroïdiennes de rats: les lésions provoquées par les PCB et les PBB furent semblables et la gravité dépendit de la dose reçue. Chez les rats faiblement exposés, il nota une accumulation de vésicules colloïdales limitées par des membranes épaisses et des corps lyzozomaux à haute densité électronique dans les cellules thyroidiennes. Les microvillosités étaient courtes et anormalement ramifiées. Des diverticules cytoplasmiques s'étendaient de la surface apicale à la lumière colloïdale. Chez les rats ayant reçu des doses plus élevées, les modifications étaient les mêmes mais beaucoup plus intenses: beaucoup de cellules apparaissaient distendues; les mitochondries étaient souvent vacuolées avec des cristaux éclatés. Sur la partie apicale de ces cellules, les microvillosités semblaient tronquées, avec des branches anormales ou absentes. Les diverticules cytoplasmiques pénétraient souvent dans la lumière vésiculaire. Les PBB interféraient donc avec la synthèse de la thyroxine.

Les PBB stimulèrent également le métabolisme de la Tyrosine (RINGER-POLIN)

2.6 Neurotoxicité

L'action des PBB sur le comportement et le système neurologique fut testée sur des rats et des souris, après ingestions répétées de faibles doses de Firemaster FFI. Les réflexes ne furent pas perturbés. Un dysfonctionnement neuromusculaire apparut sur les animaux traités. Certains souffrirent d'hypothermie, d'autres eurent des réponses diminuées aux tests de placement visuel, indiquant un déficit de la perception sensorielle. L'émotionabilité, estimée par le nombre de défécations et d'émissions d'urines, ne fut pas modifiée. Les rats furent beaucoup plus sensibles que les souris qui, après l'arrêt de la distribution du Firemaster FFI retrouvèrent rapidement un état normal.

2.7 Perturbations métaboliques

Porphyrie

. La fluorescence d'un organe sous lumière ultraviolette indique une accumulation excessive de pigments porphyriques, résultant d'une anomalie dans la synthèse de l'hème. Ce trouble, appelé porphyrie, fut provoqué par l'ingestion répétée de PBB et fut signalé par la fluorescence de la bile, le foie, les reins, l'intestin et les os de poulets et de caille japonaise (DI CARLO-1978). KIMBROUGH nota cette anomalie dans le foie de rat et GUPTA (1981) dans différents organes tels que le foie, les os, les dents, l'utérus, les reins et la vessie de rats et de souris. Dans tous les cas, la porphyrie apparut plus précocément chez les femelles que chez les mâles.

. GOLSTEIN mesura que le taux de porphyrines hépatiques chez des rats femelles exposées quotidiennement au Firemaster FFI était 100 fois supérieur à celui trouvé chez des rats témoins ou contaminés par l'hexabromobiphényle.

. Les PCB induisent également ce trouble chez de nombreux animaux: elle fut associée à une stimulation de l'ALA synthetase mitochondriale, elle même en relation avec une augmentation du cytochrome P_{450}. Selon d'autres auteurs elle serait dûe à une destruction des phospholipides membranaires (MATTHEWS-1978).

Stimulation enzymatique

. La forte stimulation de l'activité des enzymes microsomales hépatiques et rénales a déjà été évoquée. Mc CORMACK rapporta en plus que les activités des AHH pulmonaire et mammaire étaient également stimulées par les PBB alors que l'EH restait inchangée.

. L'AHH intestinale fut transitoirement augmentée par une intoxication aigüe mais une intoxication chronique n'eut pas d'effet sur son activité (MANIS).

. KAY signala que les PBB étaient capables de stimuler l'activité de l'adénylate-cyclase dans les alvéoles pulmonaires de rats. Cette enzyme intervient dans le catabolisme du glycogène hépatique, en catalysant la

transformation de l'ATP en AMP cyclique. Or, l'AMP cyclique agit comme inhibiteur de certaines phases du cycle cellulaire, diminuant le rythme des mitoses.

.Comme les PCB, les PBB inhibèrent les systèmes enzymatiques de la respiration mitochondriale. Les phosphorylations oxydatives furent réduites dans les mitochondries hépatiques. Une exposition aux PBB provoque un effondrement du potentiel réducteur et énergétique des cellules. Ces effets furent révélés par des études de mitochondries isolées (MATTHEWS).

Absorption du Fer

. MANIS nota que les PBB augmentaient l'absorption du fer intestinal. L'administration orale d'une forte dose de PBB provoqua une augmentation de 50 à 60% du transfert ferrique dans l'intestin de rats. Une élévation de 20% fut observée après l'ingestion répétée de doses minimes de PBB, en l'absence de tout autre signe clinique d'intoxication.

Cette contamination chronique entraina une augmentation de la concentration du Fer sérique, résultant soit d'une plus grande absorption intestinale, soit d'un mauvais métabolisme ferrique.

. Chez des vaches dont les taux de résidus dans le sang variaient entre 26 et 500 ppb, les taux de Fer sérique furent de 15% supérieurs à ceux de bovins sans résidus décélables.

2.8 Pouvoir carcinogénétique et mutagène

Carcinogénèse

. En 1978, l'International Agency for Research on Cancer concluait que le risque carcinogénique des PBB ne pouvait pas encore être évalué. Seul le dibromure d'éthylène fut trouvé plus dangereux que le dichlorure d'éthylène, en induisant des cancers de l'estomac, et, plus mutagène (KAY).

. En 1979, KINBROUGH nota la formation de nodules néoplasiques sur des foies de rats, après une ingestion unique d'une forte dose de BP-6. En 1981, il décrivit des carcinomes hépatocellulaires, après l'administration orale de 1000 mg/kg ou de 12 doses de 100 mg de PBB/kg. La plupart des foies présentèrent des signes d'adénofibrose.

Pouvoir mutagène

. Sur des cellules de la moelle osseuse de rattes ayant reçu une dose subaigüe de PBB, il fut observé un synergisme d'action du toxique avec la colchicine (FISCOR et WERTZ-1976).

. Une expérience similaire menée sur des souris ne montra aucun synergisme avec la colchicine ni aucune aberration chromosomique (WERTZ et FISCOR-1978).

L'étude de ces intoxications expérimentales souligne la grande hétérogénéité des effets obtenus dans les différentes espèces; la plus grande sensibilité de certains animaux serait dûe à des variations dans les biotransformations des PBB: la souris, par exemple, formerait peu de métabolites réactifs de type arène-oxyde.
De plus, à la toxicité directe des PBB, se traduisant par des altérations hépatorénales, cutanées, métaboliques, immunologiques et par un risque carcinogénétique, on peut associer une action indirecte: les PBB sensibilisent l'organisme à d'autres xénobiotiques.

3. Action sur les fonctions de reproduction et embryotoxicité

En stimulant l'activité des enzymes microsomales du foie, les PBB accélèrent le métabolisme des hormones stéroïdiennes, pouvant provoquer un déséquilibre hormonal. Les conséquences sur la fécondité seront ensuite envisagées d'abord chez les oiseaux puis chez les mammifères.

3.1 Perturbations endocriniennes

ARNERIC étudia les effets des PBB sur le métabolisme microsomal de la progestérone, in vitro, à partir de foies de rats. La transformation de la progestérone en 16 α et 6 β hydroxyprogestérone fut comparable à celle produite par le phénobarbital. Les effets dépendirent du sexe de l'animal mais la différence de stimulation, plus forte chez les mâles que chez les femelles, s'atténua avec l'âge.

JOHNSTON (1980) rechercha les effets endocriniens et neurochimiques induits par une contamination périnatale et chronique sur des rats. Les PBB n'affectèrent pas les concentrations sériques de LTH, LH et

de corticostérone chez les rats non stressés. Un stress d'intensité moyenne provoqua chez les mâles et les femelles une augmentation de la LTH et de la corticostérone. Cette réponse ne fut pas modifiée par les PBB. Les catécholamines intervenant dans la régulation de la sécrétion des gonadotrophines furent dosées dans certaines zones du cerveau et leur synthèse fut appréciée par l'accumulation de la DOPA dans le cerveau. Les PBB ne perturbèrent ni les concentrations de norepinéphrine et de dopamine dans le lobe postérieur de l'hypophyse et ailleurs, ni leur taux de synthèse.

Certaines modifications anatomiques ou physiologiques hormonodépendantes furent décrites:

- le poids de la prostate ventrale fut diminué chez des rats, alors que le poids relatif des vésicules séminales, de l'hypophyse et des surrénales ne fut pas modifié (JOHNSTON-1980).

- Une exposition pré et postanatale provoqua une baisse du gain de poids beaucoup plus prononcée chez des rats mâles que chez des rats femelles. Par rapport à un groupe témoin, la différence de poids fut de 50g chez les mâles et de 18 g chez les femelles, à l'âge de 2 mois.

- Chez des singes Rhésus, l'activité des tubules séminifères fut amoindrie (ALLEN).

- De jeunes taurillons contaminés souffrirent d'atrophie testiculaire et une baisse importante de la spermatogénèse fut observée (JACKSON et HALBERT).

- L'allongement du cycle oestral fut relaté chez des rats. Les femelles exposées aux PBB avaient des cycles de 5 et 6 jours (46% et 30% respectivement alors que 71% des rats témoins avait un cycle de 4 jours). L'étude des cellules vaginales montra que seules les périodes d'oestrus et de dioestrus étaient allongées (JOHNSTOW).
LAMBRECHT relia cet allongement du cycle oestral chez des singes Rhesus à un étalement du plateau de la progestéronémie.

- Mc CORMACK (1979) nota une diminution de la réponse physiologique aux stéroides exogènes chez des animaux traités.

3.2 Action sur la fécondité

3.2.1 Chez les oiseaux

Les paramètres utilisés sont d'une part le nombre et la qualité des oeufs pondus par les oiseaux contaminés, d'autre part le taux d'éclosabilité des oeufs.

Action sur la ponte

Aspect quantitatif

A partir de 100 ppm distribués par voie orale, pendant 9 semaines, la ponte chez les cailles japonaises fut réduite de 68 à 17 % (BABISH-1975).

La ponte devint nulle chez des poules recevant 125 ppm (POLIN).

Selon CECIL et BITMAN, 20 et 64 ppm de Firemaster BP-6 furent suffisants pour diminuer la production d'oeufs chez des poules White Leghorn alors que la consommation alimentaire resta normale.

5,10 et 20 ppm furent sans effet sur des poules pondeuses (LILLIE et al.).

Aspect qualitatif

Aucune variation de poids, de solidité de la coquille ne fut remarquée (LILLIE-BABISH).

Action sur l'éclosabilité

Elle fut nulle pour les oeufs pondus par des cailles ayant reçu 100 ppm de PBB: 40% des embryons moururent lors du 1^{er} ou 2^{e} jour de leur développement. L'éclosion fut normale à 10 et 20 ppm (BABISH-1975).

Les expériences de CECIL et BITMANN montrèrent qu'après 8 semaines de traitement avec 20 et 60 ppm de BP-6, l'éclosion des oeufs était très diminuée (65 et 11% respectivement des oeufs pondus). Des doses plus élevées agirent dès la seconde semaine de distribution.

POLIN et al. observèrent les mêmes effets. Le taux d'éclosion des oeufs apparut proportionnel au taux de résidus trouvé dans les oeufs, lui-même dépendant de la dose de Firemaster FFI reçue dans l'alimentation. De 30 à 85 ppm d'hexabromobiphényle il exista une relation linéaire entre les résidus d'HBB et l'éclosabilité. Mais cette corrélation disparut au dessus de 85 ppm d'HBB. A 80 ppm de Firemaster FFI, il fut noté sur les embryons vivants, des lésions d'oedème abdominal, cervical et caudal. A 125 ppm, sur les quelques oeufs éclos, la mortinatalité fut très forte.

La fertilité ne sembla pas être perturbée par les PBB (DI CARLO).

3.2.2. Chez les mammifères

Deux aspects de l'action des PBB sur la descendance sont envisagés : la toxicité sur l'embryon ou le foetus d'une mère contaminée et l'induction de malformations dans la portée de cette même mère.

Embryotoxicité

. De fortes doses de Firemaster BP-6 (25 g/j) provoquèrent chez des vaches Holstein en gestation des avortements ou des morts foetales (DURST-1977). Ces troubles furent également décrits dans les troupeaux fortement contaminés du Michigan (JACKSON et HALBERT).

. L'administration de faibles doses de Firemaster BP-6 entraina une réduction de la taille de la portée et une forte périmortinatalité chez des singes (DI CARLO).

. CORBELL nota, sur des rats, que les PBB provoquèrent une diminution importante du poids foetal, proportionnelle à la dose reçue. 10 000 ppm furent létaux pour les foetus.

. L'administration unique d'une faible dose de PBB, durant la période organogénétique ne provoqua aucun effet embryotoxique chez des rats. Ces résultats concordèrent avec ceux de FRIES et MARROW (1975) qui étudièrent les effets d'une intoxication chronique par les PBB sur des vaches. L'administration d'une forte dose (400 et 800 ppm) fut létale pour tous les embryons, au 6^{e} jour de la gestation, date de leur implantation. Par la suite, les effets embryolétaux furent moins importants avec une dose de 400 ppm alors que 800 ppm continuèrent à provoquer de nombreuses morts foetales jusqu'au 13^{e} jour de la gestation, jour après lequel les effets diminuèrent. (BEAUDOIN-1976).

. WARITZ et al. en 1977, ne remarquèrent aucune variation significative dans la distribution des embryons résorbés et vivants et dans le poids et la longueur des foetus, issus de mères ayant ingéré des doses variées d'octabromobiphényle.

. Ces paramètres ne furent pas modifiés par la distribution de 10 mg de Firemaster BP-6 chez des rats. Seuls les mâles de 60 jours, exposés avant et après leur naissance eurent un poids inférieur aux autres et un retard de l'ouverture vaginale fut observé chez les femelles âgées de 36 jours, contaminées avant ou après leur naissance (HARRIS).

Aspect tératogène

. WARITZ (1977) et AFTOMIS (1972) décrivirent des signes d'anasarque et de "gastroschisis" sur des rats nouveaux-nés, issus de mère ayant ingéré de l'OBB entre le 6^{e} et le 15^{e} jour de la gestation.

. L'administration orale d'une forte dose de Firemaster BP-6 provoqua l'apparition de fente palatine et d'hernie diaphragmatique chez des rats. La période la plus tératogène se situa entre le 11^{e} et le 13^{e} jour de la gestation. Au 12^{e} jour de gestation le traitement par les PBB induisit les deux malformations simultanées. Des oedèmes, des hémorragies sous-cutanées et des hydronéphroses furent également observés (BEAUDOIN-1977).

. Une ingestion continue de 100 et 1000 ppm à partir du 7^{e} jour de la gestation induisit des fentes palatines et des hydronéphroses chez des rats et des souris. Par contre, HARRIS (1978) et FISCOR (1976) montrèrent qu'une ingestion répétée de faibles doses d'OBB, durant la période critique de la gestation, ne créait aucune malformation sur des foetus de rats.

. Après l'accident du Michigan, beaucoup de veaux naquirent avec une tête volumineuse (JACKSON).

. FISHER évalua le pouvoir tératogène des PBB, sur des cultures embryonnaires de rats. Les embryons de rats furent isolés au 10^{e} jour de la gestation, soit 4 heures ou 24 heures après la contamination de la mère. Lorsque les embryons furent prélevés 4 heures après, la synthèse de l'ADN, de l'ARN et l'accumulation des protéines embryonnaires ne furent jamais perturbées. Dans l'autre groupe, il y eut une réduction significative de la synthèse de l'ADN et des protéines mais pas de l'ARN.
Après 24 heures de culture, seuls les ADN restèrent en dessous de la normale. Des variations anatomiques du développement embryonnaire furent également décrites, mais après 24 heures de culture, la plupart de ces différences fut atténuée. Ces expériences montrèrent que les principaux effets embryonnaires apparus dans les premières 24 heures après l'exposition aux PBB, étaient transitoires sur l'embryon, lorsqu'il avait été rapidement soustrait à leurs effets.

En perturbant la balance hormonale, les PBB comme de nombreux pesticides organochlorés, altèrent la fécondité des animaux; chez les oiseaux, toutefois, les mécanismes de sécrétion de la coquille ne semblent pas modifiés.

L'embryotoxicité se manifeste essentiellement lors d'intoxications aigües mais l'administration répétée du polluant est à l'origine d'un risque important de tératogénicité.

*

CONCLUSION

Les polybromobiphényles, ensemble complexe de biphényles polybromés, dont la production industrielle fut de courte durée, doivent être considérés comme de dangereux polluants chimiques.
Leur résistance à la plupart des attaques enzymatiques, associée à un temps de demi-vie biologique très long, provoque la bioconcentration de ces substances par l'homme, chez qui pourraient alors se manifester des effets toxiques, observés expérimentalement chez l'animal, tels l'immunodépression, la tératogénécité et un risque potentiel de carcinogénèse.

Par ailleurs, on peut se demander si, en l'absence de ce spectaculaire accident de contamination, survenu dans le Michigan, les PBB, dont la production centupla en quatre ans, seraient toujours commercialisés. Cette étude pose alors le problème du contrôle toxicologique des innombrables substances chimiques utilisées dans l'industrie.
De plus, dans le meilleur des cas, les doses maximales admissibles sont toujours définies isolément, sans tenir compte des effets de synergie, intervenant entre différents polluants. Or, la dispersion dans l'environnement de matières plastiques, renfermant de nombreux adjuvants dont la toxicité est très mal évaluée, expose de plus en plus l'homme à un ensemble de micropolluants, individuellement "inoffensifs" mais dont l'association doit être inquiétante.

*

Vu : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

Professeur : Mme BURGAT

Vu : Le Directeur de l'Ecole
Vétérinaire

Professeur R. LAUTIE

Vu : Le Président de la Thèse

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 4-5-1982
Le Président de l'Universi
M. Sabatier

Professeur BOURBON

Professeur D. BANCEL

BIBLIOGRAPHIE

AFTOMIS J.G., DASHIELL O.L., GRIFFITH F.D. and al.
Toxicology of brominated Biphenyls. II: skin, eye and inhalation toxicity and an acute test method for evaluating hepatoxicity and accumulation in body fat. Toxicol. appl. Pharmacol. 1972 - 22 - 316-317. Abstract.

AFTOMIS J.G., GULIK R., LEE K.P., SHERMAN H. and WARITZ R.S.
Toxicology of Brominated Biphenyls. I oral toxicity and embryotoxity. Toxicol appl. Pharmocol. 1972 - 22 - 316. Abstract.

ANDERSON H.A., RUTH L., SELIKOFF I.J., ROSENMAN K.D., VALCIUKAS J.A. and FREEDMAN S.
Unanticipated prevalence of symptoms among dairy farmers in Michigan and Wisconsin environ. Health Perspect. 1978 - 23 - 217-226.

ANDERSON H.A., WOLFF M.S., FISCHBEIN A. and SELIKOFF I.J.
Investigation of the health status of Michigan Chemical Corporation employees. Environ.Health Perspect. 1978 - 23 - 187-191.

ALLEN J.R., LAMBRECHT L.K. and BARSOTTI D.A.
Effects of PBB in non human primates. J. Amer Vet. Med. Assoc. 1978 173 - 1845-1485.

ARNERIC S.P., Mc CORMACK K.M., BRASELTON W.E., HOOK J.R. and HOOK J.B.
Altered metabolism of progesterone by hepatic microsomes from rats following dietary exposure of PBB. Toxicol appl. Pharmacol. 1980 54(2) - 187-196.

BARR, MASON
Pediatric aspects of the Michigan PBB contamination.Environ.Res. 1980 - 21(2) - 255-274.

BABISH J.G., GUTENMANN W.H. and STOEWSAND G.S.
Polybrominated Biphenyls: tissue distribution and effects on hepatic microsomal enzymes in Japanese Quail. J. Agric. Food. 1975 - 23 - 879-882.

BABISH J.G., STOEWSAND G.S.
Polybrominated biphenyls: inducers of hepatic microsomal enzymes and type A cytochrome P_{450} in the rat. J. Toxicol. Environ. Health 1977, 3(4) - 673-682.

BABISH J.G., STOEWSAND G.S. and LISK D.K.
Effect of diet on the hepatotoxicity of Polybrominated Biphenyls. Environ Health Perspect. 1978 - 23 - 133-137.

BARSOTTI D.A. and ALLEN
Effets of Polychlorinated Biphenyls on reproduction in the primate. Fed Amer. Soc. Exp. Biol. 1975 - 34 - 338.

BEAUDOIN A.R.
Teratogenicity of Polybrominated Biphenyls in rats. Environ. Res. 1977 - 14 - 81-86.

BERTHILLIER Alain
La chromatographie et ses applications. Paris. DUNOD. 1972 - 199 p.

BESEKI G.J., ANDERSON H.A.
Lymphocytes function of Michigan dairy farmers exposed to PBB. Science. 1978 - 199 (4334) - 1207-1209.

BESEKI J.G., ROBOZ J., ANDERSON H.A. et al.
Impaired immune function and identification of PBB in blood compartments of exposed Michigan, USA, dairy farmers and chemical workers. Drug Chem. Toxicol. 1979 - 2 - 179-197.

BRILLANT L.B., WILCOX K., VAN AMBURG G. EYSTER J. ISBISTER J.
Breast milk monitoring to measure Michigan's contamination with PBB. Lancet. 1978 - 2 - 643-646.

BROWN G.G. and NIXON R.
Exposure to polybrominated Biphenyls.Some effects of personnality and cogniture functioning. J. Ama. 1979 - 242 (6) - 523-527.

BURSE V.W., NEEDHAM L.L., LIDDLE J.A., BAYSE D.D. and PRICE H.A.
Interlaboratory comparaison for results of analysis for PPB in human serum. J. Anal. Toxicol. 1980. 4 (1) - 22-26.

CAGEN S.Z., DENT, Mc CORMACK, BICKERT, GIBSON
Effect of PBB on the development of hepatic excretory function. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1979 - 209 (1) - 1-6.

CAGEN S.Z., GIBSON J.E.
Stimulation of biliary function following PBB. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1977 - 41 - 147.

CAGEN S.Z. and GIBSON J.E.
Ouabain lethality as a measure of biliary function in developping mice and rats and effect of PBB. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1977 - 40 - 527.

CAGEN S.Z., PREACHE M.M. and GIBSON J.E.
Enhanced disappearence of drugs from plasma following PBB. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1977 - 40 - 317-325.

CARTER L.J.
Michigan's PBB incident: chemical mix-up leads to disaster. Sciences 1976 - 192 - 240.

CECIL H.C. and BITMAN J.
Toxicity of PBB and its effects on reproduction of white Leghorn hens. Poultry Sci. 1978 - 57 (4) - 1027-1036.

COOK H., HELLAN D.R., VANDER WEELE B.H. and DE JONG R.J.
Histotoxic effects of PBB in Michigan dairy cattle. Environ Res. 1978 - 15 - 82-89.

COOK H., PREWITT, FRIES
Effects of activited carbon, phenobarbital and vitamins A, D, E on PBB excretion in cows. J. Dairy. Sci. 1978 - 61 (4) - 414-419.

CORBETT T.H.,BEAUDOIN A.R., CORNELL R.G., ANVER M.R., SCHUMACHE R.R. ENDRES J. and SZWAROWSKA
Toxicity of PBB in rodents. Environ. Res. 1975 - 10 - 390-396.

CORDLE F., CORNELIUSSEN R., JELINE X.C., HACLEY R., LEHMAN R., Mc LAUGHLIN J., RHODEN R. and SHAPIRO R.
Human exposure to PCB and PBB. Environ.Health.Perspect. 1978 - 24 - 157-172.

CUNLIFFE W.J., WILLIAMS M., EDWARDS J.C.
An explanation for Chloracne an industrial hazard. 1975. Acta Dermato. Vener. 55 - 211-214.

CURRIE R.A., KADIS A.N., BREITKREITZ W.E., CUNNINGHAM H.S. and BRUNS G.W.
Pesticide residues in human milk, Alberta, Canada. Pestic Monit. J. 1976 - 13 (2) - 52-55.

DE KOK J.J., DE KOK A.A., BRINKMAN U.A.
Analysis of PBB J. Chromatogr. 1977 - 142 - 367-383.

DENT J.G., NETTER K. and GIBSON J.E.
Characterization of various parameters of rat hepatic microsomal mixed function oxidase after induction by PBB. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1976 - 37 - 147.

DENT J.G., STUART G., CAGEN, Mc CORMACK K.M., RICKERT D.E. and GIBSON J.E.
Liver and mammary Arylhydrocarbon Hydroxylase and Epoxide Hydrataxe in lactating rat fed PBB. Life Sci. 1977 - 20 (12) 2075-2080.

DENT J.G., Mc CORMACK K.M., RICKERT D.E., CAGEN I.S., MELROSE P.W. and GIBSON J.E.
Mixed function oxidase activities in lactating rats and their offspring following dietary exposure to PBB. Toxicol. Appl. pharmacol. 1978 - 46 (3) - 727-735.

DENT J.G., ROES U., NETTER K.J., GIBSON J.
Stimulation of hepatic microsomal metabolism in mice by a mixture of PBB. J. Toxicol. Environ.Health. 1977 - 3 - 851-861.

DETERING C.N., PREWITT L.R., COOK R.M. and PRIES G.F.
Placental transfer of PBB by Holstein cows. J. Dairy Sci. 1975 - 58 (5) - 764-765.

DETERING C.N., PREWITT L.R., COOK R.M. and PRIES G.F.
Relation ships between PBB in blood, milk and body fat from Holstein cows. J. Dairy Sci. 1975 - 58 (5) - 765.

DI CARLO F.J., SEIFTER J. and DE CARLO V.J.
Assessments of the hazards of PBB. Environ.Health.Perspect. 1978 23 - 351-365.

DOMINO E.F., FIVENSON D.P. and DOMINO S.E.
Differential tissue distribution of various PBB in male rats. Drug Metab. Dispos. 1980 - 8 (5) - 330-336.

DUNCKEL A.E.
An updating of the PBB disaster in Michigan. J. Amer. Vet.Med Assoc. 1975 - 167 - 838-841.

DURST H.I., WILLETT L.B., BRONN C.J., MERCER H.D.
Effects of PBB on health and performance of pregnant Holstein heifers. J. Dairy Sci. 1977 - 60 - 1294-1300.

DURST H.I., WILLETT L.B., BRONN C.J. and SCHANBACHER F.L.
Changes in blood and urine composition from feeding PBB to pregnant heifers. J. Dairy Sci. 1978 - 61 - 197-205.

EATON D.L. and KLAASSEN C.D.
Effects of 2, 3, 7, 8 Tetrachlorodibenzo-p-dioxin and Polybrominated Biphenyls in transport systems in isolated rat hepatocytes. Toxicol Appl. Pharmacol. 1979 - 51 (1) - 137-144.

ERNEY D.R.
Confirmation of PBB residues in feeds and dairy products using an ultraviolet irradiation gas liquid chromatographic technique. J. Assoc. Off.Anal. Chem. 1975 - 58 (6) - 1202-1205.

EVERS W.D., HOOK J.B., BOND J.T.
Effects of PBB on renal tubular transport of organic ions. J. Toxicol. Environ.Health. 1977 - 3 - 759-767.

FARBER T.M. and BAKER A.
Microsomal enzyme induction by Hexabromobiphenyl. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1974 - 29 - 102.

FARBER T., KASZA L., GIOVETTI A., CARTER C., EARLS F. and BAZAS T.
Effect of PBB on the immunologic systeme of the Beagle dog. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1978 - 45 (1) - 343.

FEHRINGER N.V.
Determination of PBB residues in dairy products. J. Assoc. Off. Anal. Chem. 1975 - 58 (5) - 978-982.

FEHRINGER N.V.
Determination fo PBB residues in dairy animal feeds. J. Assoc. Off Anal. Chem. 1975 - 58 (6) - 1206-1210.

FISHER D.L.
Effects of PBB on the accumulation of DNA, RNA and protein in cultured rat embryos following maternal administration. Environ Res. 1980 23 (2) - 334-340.

FILONOW A.B., JACOBS L.N. and MORTLAND M.M.
Fate of PBB's in soils. Retention of Hexabromobiphenyl in from Michigan soils. J. Agric. Food Chem. 1976 - 24 - 1201-1204.

FISCOR G. and WERTZ G.F.
Polybrominated Biphenyl non-teratogene, c-mitosis synergist in rats. Mutation Res. 1976 - 38 - 388.

FRAKER P.J.
The antibody mediated and delayed type hypersensitivity response on mice exposed to PBB. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980 - 53 (1) - 1-7.

FRIES G.F., PREWITT L.R.
Distribution of PBB residues in tissues of environmentally contaminated dairy cows. J. Dairy Sci. 1978 - 61 - 420-425.

FRIES G.F., MARROW G.S., DETERING G.N., PREWITT L.R. and COOK R.M.
Distribution of PBB residues in tissues of dairy cattle. J. Dairy Sci. 1975 - 58 (5) - 764.

GARDNER A.M., RIGHTER H.F., ROACH J.A.G.
Excretion of hydroxylated PCB metabolite in cow's milk. J. Assoc. Off. Anal. Chem. 1976 - 59 (2) - 273-277.

GARDNER A.M., WARREN V.L., CHEN J.Y. and MAZZOLA A.
Metabolite of PBB its identification and decomposition to a brominated Dibenzofurane in the gas chromatograph-mass spectrometer. J. Agric. Food Chem. 1979 - 27 (1) - 116-119.

GOLDSTEIN J.A. and HICKMAN P.
Comparaison of a commercial PBB mixture with 2, 4, 5, 2', 4', 5' Hexabromobiphenyl and a Tetrabromonaphtalene as inducers of hepatic mixed function oxidases. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1978 - 45 (1) - [illegible]-296.

GUPTA B. and MOORE J.A.
Toxicologic assessments of a commercial PBB mixture in the rat. Amer. J. Vet. Res. 1979 - 40 (10) - 1458-1468.

GUPTA B.M., Mc CONNELL E.E., HARRIS M.N. and MOORE A.
Polybrominated Biphenyl toxicosis in the rat and mouse. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1981 - 57 (1) - 99-118.

GUTENMANN N.D.
Tissue storage and excretion in milk of PBB's in ruminants. J. Agric. Food Chem. 1975 - 23 (5) - 1005-1007.

HARRIS S.J., CECIL H.C. and BITMAN J.
Embryotoxic effects of PBB in rats. Environ Health Perspect. 1978 - 23 - 295-300.

HASS
Chemical and toxicologic evaluation of Firemaster BP-6. Agric. Food Chem. 1978 - 26 - 94-99.

HESSE J.L. and POWERS R.A.
PBB contamination of the Pine River, Gratiot and Midlands Countries, Michigan. Environ Health Perspect. 1978 - 23 - 19-25.

HOWARD S.K., WERNER P.B., and SLEIGHT S.D.
PBB toxicosis in swine:effects on some aspects of the immune system in lactating sows and their offspring. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980 - 55 (1) - 146-153.

International agency for research on cancer I.A.R.C.
Monograph on the evaluation of the carcenogenic risk of chemical to Humans:PCB and PBB. Monograph vol. 18 - 1978 - 140 p.

JACKSON T.F. and HALBERT F.L.
A toxic syndrome associated with the feeding of PBB contaminated concentrate of dairy cattle. J. Amer. Vet. Med. Asso. 1974 - 165 437-439.

JACOBS L.W., CHOU S.F. and TIEDJE J.M.
Fate of PBB's in soils:persistance and plant uptake . J. Agric. Food Chem. 1976 - 24 (6) - 1198-1201.

JOHNSTON C.A., DEMAREST K.T., Mc CORMACK K.M., HOOK J.B. and MORRE K.E.
Endocrinological neurochimical and anabolic effects of PBB in male and female rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980 - 56 (2) - 240-247.

KAISER T.E., REICHEL W.L., LOCKO L.N.
Organochlorure pesticide, PCB and PBB residues and necropsy data for Bald Eagles from 19 states USA. 1975-1977. Pestic Monit. J. 1980 - 13 (4) 145-149.

KATELEY J.R. and BAZIELL S.J.
Immunologicol studies in cattle exposed to PBB. Environ Health Perspect. 1978 - 23 - 75-82.

KAY K.
PBB environmental contamination in Michigan 1973-1976. Environ Res. 1977 - 13 - 74-93.

KASZA L. and WEINDERBERG M.A.
Comparative toxicity of PCB and PBB in the rat thyroid gland: light and electron microscopic alterations after subacute dietary exposure. J. Environ Pathol. Toxicol. 1978 - 1 (5) - 587-600.

KASZA L., WEINDERBERG M.A., HINTOW D.E., TROMP B.F., FRIEDMAN L. and GARTHOFF L.H.
Comparative toxicity of PCB and PBB in the rat liver: light and electron microscopic alterations after subacute dietary exposure. J. Environ. Pathol. Toxicol. 1978 - 1 (3) - 241-258.

KECK G., RICHARD Y., BERNARDET J.F. et FONTAINE M.
Effets des polluants sur la résistance anti-infectieuse et l'immunité. Revue Med. Vét. 1981 - 132 (10) - 667-679.

KIMBROUGH R.D., HORVER M.P., BURSE V.W. and GROCE D.F.
The effects of differents diet or mineral oil on liver pathology and PBB concentration in tissues. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980 - 52 442-453.

KIMBROUGH R.D., GROCE D.F., KORVER M.P. and BURSE W.V.
Induction of liver tumors in female Sherman strain rats by Polybrominated Biphenyls. J. Nat. Cancer. Inst. 1981 - 66 (3) 535-542.

KIMBROUGH R.D.
Persistant liver lesions in rat after a single oral dose of PBB and concomitant PBB tissue levels. Environ. Health Perspect. 1977 - 23 241-246.

KIMBROUGH R.D.
Toxicity of PBB, FFI in rats and rabbits persistance, hepatic porphyria, hepatic neoplasia , hyperkeratosis . Lancet 1977. 8038 - 602.

KLUWE W.M.
Potentiation of hepatic and renal toxicity of various compounds by prior exposure to PBB. Environ Health Perspect. 1978 - 23 - 241-246.

KOHLI J. and SAFE S.
The metabolism of brominated aromatic compounds. Chemosphere. 1976 6 - 433.

KUWAHARA S.S., CALERA F. and PERRY E.S.
Distribution of PBB among fractions derived from contaminated human plasma-Transfusion. 1980 - 20 (2) - 229-234.

LEE K.P., HEBERT R.P., SHERMAN H., AFTONIS J.G. and WARITZ R.S.
Bromine tissue residues and hepatotoxic effects of Octobromobiphenyl in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1975 - 34 - 115-117.

LILLIE R.J., CECIL H.C., BITMAN J. and FRIES G.J.
Toxicity of certains PBB on reproductive efficiency of caged chickens. Poultry science. 1975 - 54 (5) - 1550-1555.

LANDRIGAN P.J., WILCOX K.R., SILVA J., HUMPHREY H.E.B., KAUFFMAN C. and HEATH C.W.
Cohort study of Michigan residents exposed to PBB: epidemiologic and immunologic findings. Ann. New-York Acad. Sci. 1979 - 320 - 284-294.

LUSTER M.J., FAITH R.E. and MOORE J.A.
Effects of PBB on immune response in rodents. Environ Health Perspect. 1978 - 23 - 227-232.

Mc CONNELL E.E., HARRIS M.W. and MOORE J.A.
Use of activated charcoal and cholestyramine for reducing the body burden of PBB. Drug Chem. Toxicol. 1980 3 (3) - 277-291.

Mc CORMACK K.M., ARNERIK S.P. and HOOK J.B.
Action of exogenous by administered steroid hormones following perinatal exposure to PBB. J. Toxicol. Environ Health. 1979 - 5 1085-1094.

Mc CORMACK K.M., KLUWE W.N., RICKERT D.E., SANGER V.L. and HOOK J.B.
Renal and hepatic microsomal enzyme stimulation following three months of dietary exposure to PBB. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1978 - 44 (3) 539-553.

Mc CORMACK K.M., BRASELTON J.R., SANGER V.L. and HOOK J.B.
Residual effects of PBB following perinatal exposure in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980 - 53 (1) - 108-115.

Mc CORMACK K.M., MELROSE P., RICKERT D.E., DENT J.G., GIBSON J.E. and HOOK J.B.
Concomittant dietary exposure to PCB and PBB: tissue distribution and Arylhhydrocarbon Hydratase activity in lactating rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1979 - 47 (1) - 95-104.

MANIS J. and KIM G.
PBB: acute and chronic effect on iron absorption and Benzo(o)pyrene Hydroxylase. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980 - 54 (1) - 41-47.

MATTHEWS H.B., KATO S., MORALES N.M. and TUEY D.B.
Distribution and excretion of component of Firemaster BP-6. J. Toxicol. Environ. Health. 1977 - 3 - 299-605.

MATTHEWS H., FRIES G., GARDNER A., GARTHOFF L., GOLDSTEIN J., KU Y., and MOORE J.
Metabolism and biochemical toxicity of PCB and PBB. Environ Health Perspect. 1978 - 24 - 147-155.

MERCER H.D., WILLETT L.B., SCHANDBACHER F.L.
Use of the double isotope, single injection method for estimating renal function. Am. J. Vet. Res. 1978 - 39 (8) - 1262.

MERCER H.D., TESKE R.H., CONDON R.J.
Herdhealth status of animals exposed to PBB. J. Toxicol. Environ. Health. 1976 - 2 - 335-349.

MOORE J.A., LUSTER M.I. and GUPTA
Toxicilogical and immunological effects of a commercial mixture of PBB (Firemaster FFI). Toxicol. Appl. Pharmacol. 1978 - 45 (1) 295-296.

MOORE R.W. and AUST S.D.
Purification and structural characterization of PBB congeners. Biochemical and Biophysical Research Communication. 1978 - 84 (4) 936-942.

MOORHEAD P.D., WILLETT L.B. and SCHANBACHER F.L.
Effects of PBB on cattle - II: Gross pathology and histopathology Environ Health Perspect. 1978 - 23 - 111-118.

MOORHEAD P.D.
Pathology of experimentally induced PBB toxicosis in preignant heifers. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1977 - 170 -307.

MURATA T. ZABIX M.E. and ZABIX M.
Polybrominated Biphenyls in raw milk and processed dairy products. J. Dairy Sci. 1976 - 4 - 516-520.

NORRIS J.M.
Toxicology of Octabromobiphenyl and Decabromobiphenyl oxide. Environ. Health Perspect. 1975 - 11 - 153-162.

NORSTROM, ANDERSON, RAPPE
Major comoonent of some brominated aromatic used as fire retardant chemosphere. 1976 - 4 - 255.

O'KEEFE P.W.
Formation of brominated Dibenzofurans from pyrolysis of the PBB fire retardant, Firemaster FFI. Environ Health Perspect. 1978 - 23 - 347-350.

POLIN D., RINGER R.K. and AUST S.D.
Effects of congeners of PBB on hatchability of chickens eggs: 2, 2', 4, 4', 5, 5' Hexabromobiphenyl v.s PBB. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medecine. 1979 - 16 (1) - 44-47.

POLIN D. and RINGER R.K.
PBB in chicken eggs v.s hatchability. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medecine. 1978 - 159 (1) - 131-135.

ROSENMANN K.D., ANDERSON H.A., SELIKOFF I.J., WOLFF M.S. and HOLSTEIN E.
Spermatogenis of men exposed to PBB. Fertil Steril. 1979 - 32 (2) 209-213.

RAMADE (François)
Ecotoxicologie. Paris. Masson. 1979 - 228 p.

ROES V., DENT J.G., NETTER K.J. and GIBSON J.
Effect of PBB on Bromobenzene lethality in mice. J. Toxicol. Environ. Health. 1977 - 3 (4) - 663-677.

RUZO L.O., SUNDSTROM G., HUTZINGER O. and SAFE S.
Photodegradation of PBB. J. Agric. Food Chem. 1976 - 24 (5) 1062-1065.

SILVA J., KAUFFMAN C.A., SIMON D.G., LANGRIPAN A.J., HUMPHREY H.E.B., HERTH L.W., WILCOX J.X.
Lymphocyte function in human exposed to PBB. Res. J. reticuloen Dothel Soc. 1979 - 26 (4) - 341-348.

SLEIGHT S.D. and SANGER V.L.
Pathologic features of PBB toxicosis in the rat and Guinea Pig . J. Am. Vet. Med. Assoc. 1976 - 1231-1235.

SMITH S.K., ZABIK M.E. and DAWSON L.E.
PBB levels in raw and cooked chicken and chicken broth. Poultry Sc. 1977 - 56 (4) - 1289-1296.

STOEWSAND G.S., BABISH J.B. and WIMBERLY H.C.
Inhibition of hepatic toxicities from PBB and Aflatoxin B_1 in rat fed cauliflower. J. Environ. Pathol. Toxicol. 1978 - 2 (2) - 399-406.

Subcomittee on healthieffects of PCB and PBB. Environ Health Perspect. 1978 - 24 - 131-132.

SUNDSTROM G., HUTZINGER O., SAFE S. and ZITKO V.
The synthesis and gas chromatographic properties of PBB. Sci.total Environ. 1976 - 6 - 15.

SUNDSTROM G., HUTZINGER O. and SAFE S.
Identification of 2, 2', 4, 4', 5, 5' Hexabromobiphenyl as the major component of flame retardant Firemaster PB-6. Chemosphere. 1976 - 5 11.

SUNDSTROM G. and HUTZINGER O.
Environmental chemistry of flame retardant V - The composition of Bromkal 70-5DE-, a Pentabromodiphenyl ether. Chemosphere. 1976 - 5(3) 187-190.

TILSON H.A., CABE P.A. and MITCHELL C.L.
Behavioral and neurological toxicity of PBB in rats and mice. Environ Health Perspect. 1978 - 23 - 257-263.

TROTTER
Confirming low levels of Hexobromobiphenyls by gas-liquid chromatography of photolysis products. Bull. Environ Contam. Toxicol. 1977 18 - 726-733.

WARITZ R.S., AFTONIS J.G., CULIK R., DASHIELL O.L., FAUNCE M.M.
Toxicological evaluation of some brominated Biphenyls. Am. Ind. Hyg. Ass. J. 1977 - 38 - 307-320.

WASTELL M.E., MOODY D.L. and PLOG J.F.
Effects of PBB on milk production, reproduction and health problems in Holstein cows. Environ. Health Perspect. 1978 - 23 - 99-103.

WEIL W.B., SPENCER M.B. and SEAGULL E.
The effects of PBB on infants and young children. J. Pediatr. 1981 - 98 (1) - 47-51.

WERNER P.R. and SLEIGHT S.D.
Toxicosis in sows and their pigs by feeding ratios containing PBB to sows during pregnancy and lactation. Am. j. Vet. Res. 1981 - 42 (2) 183-188.

WERTZ G.F. and FISCOR G.
Cytogenetic and teratogenic test of PBB in rodents. Environ-Health-Perspect. 1978 - 23 - 129-132.

WILLETT L.B. and IRVING H.A.
Distribution and clearence of PBB in cows and calves. J. Dairy Sci. 1976 - 59 (8) - 1429-1439.

WILLET L.B., BRUMM C.J. and WILLIAMS C.J.
Methods for extraction, isolation and detection of free PBB from plasma, feces, milk and bile using disposable glassware. J. Agric. Food Chem. 1978 - 26 (1) - 122-125.

WILSON, MARTINO N.A., MARTINO L.J., MILLMAN-FEDER N.G. and BENITZ K.F
The presence of hepatic intramitochondrial crystalline inclusions in PBB treated mice. Arch. Toxicol. 1980 - 45 (3) - 233-240.

WOLFF M.S., AUBREY B., CAMPER F. and HAYNES W.
Relation fo DDE and PBB serum levels in farm residents, consumers and Michigan Chemical Corp employes. Environ Health Perspect. 1978 - 23 - 177-181.

WOLFF M.S., ANDERSON H.A., CAMPER F., NIKAIDO M.N., DAUN S.N., HAYNES N. and SELIKOFF I.J.
Analysis of adipose tissue and serum from PBB exposed workers. J. Environ Pathol. Toxicol. 1979 - 2 (6) - 1397-1412.

ZITKO V. and HUTZINGER O.
Uptake of Chloro and Bromobiphenyls, Hexachloro and Hexabromobenzene by fish. Bull. Environ Contam. Toxicol. 1976 - 16 - 665.

ZITKO V.
The accumulation of PBB by fish. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 1977 - 17 - 285.